

# 犬の救命救急治療における 生存退院率向上を目指して

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

川瀬 広大

伴侶動物医療学 獣医麻酔学

指導教員 教授 山下和人

2017 年度

## 目 次

## 頁

凡 例	3
-----	---

緒 言	4
-----	---

## 第一章 RECOVER 臨床ガイドラインを適用した犬の心肺蘇生の治療成績

1.1 小 緒	7
1.2 材料および方法	8
1.2.1 対象動物	
1.2.2 CPA、CPR、ROSC の診断基準	
1.2.3 CPR 法	
1.2.4 データ収集	
1.2.5 統計学的分析	
1.3 成 績	11
1.4 考 察	17
1.5 小 括	21

## 第二章 犬における新しい骨髄内ニードルシステムを用いた緊急薬投与の検討

2.1 小 緒	22
2.2 材料および方法	23
2.2.1 供試犬	
2.2.2 セボフルラン MAC の測定	
2.2.2.1 麻酔方法および実験準備	
2.2.2.2 セボフルラン MAC の測定方法	
2.2.3 被検薬投与実験	
2.2.3.1 麻酔方法と実験準備	
2.2.3.2 実験プロトコール	

2.2.4 統計学的分析	
2.3 成績	29
2.3.1 セボフルラン MAC 測定	
2.3.2 投与経路による被検薬投与後の変化の比較	
2.3.3 I0 投与経路による被検薬投与後の用量存性の変化	
2.4 考察	37
2.5 小括	41
第三章 夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試み	
3.1 小 緒	42
3.2 材料および方法	43
3.2.1 対象動物	
3.2.2 札幌夜間動物病院と RGU-AMC 集中治療科の連携による集中治療	
3.2.2.1 札幌夜間動物病院からの搬送	
3.2.2.2 重症心原性肺水腫に対する集中治療	
3.2.2.3 呼吸循環管理	
3.2.2.4 陽圧換気からの離脱（ウィーニング）麻酔方法および実験準備	
3.2.3 統計学的分析	
3.3 成績	52
3.4 考察	53
3.5 小括	56
総括	57
謝辞	61
引用文献	62

## 凡 例

ALS：二次救命処置  
BLS：一次救命処置  
CPA：心肺停止  
CPR：心肺蘇生  
ECG：心電図  
IHCA：院内心停止  
IO：骨髄内投与  
IV：静脈内投与  
MABP：平均動脈血圧  
MAC：最小肺胞内濃度  
MOF：多臓器不全  
OHCA：院外心停止  
PCA：心停止後  
PEA：無脈性電気活動  
PETCO<sub>2</sub>：終末呼気二酸化炭素分圧  
RECOVER：最新の犬猫臨床例における心肺蘇生  
ROSC：心拍動再開  
SpO<sub>2</sub>：経皮的動脈血酸素飽和度  
VF：心室細動  
VT：心室頻拍

## 緒 言

近年、獣医療の発展は目覚ましく、わが国の伴侶動物医療においても一次診療（主治医）と二次診療の体制がほぼ確立され、日本各地で人医療に匹敵する高度な獣医療が展開されている。一方で、心肺停止（CPA: Cardioplumonary arrest）や重症の心原性肺水腫などの救命救急症例では、呼吸循環動態の至適化を目的とした集中治療が必要となる場合も多く、人工呼吸器などを用いた呼吸管理を含む高度な集中治療ではマンパワーが要求される。しかしながら、現在の日本の獣医療では、高度な集中治療を提供できる一次診療施設や救急医療施設は一般的ではない。また、犬猫の救命医療や重症例に対する集中治療についての臨床的検討は乏しく、世界的にもその治療成績は芳しくない状況が続いている。例えば、1992年から2009年に実施された犬猫における心肺蘇生（CPR: Cardiopulmonary resuscitation）に関する臨床研究では、CPRを実施した犬猫の自己心拍再開（ROSC: Return of spontaneous circulation）達成率は14～35%と低く、生存退院率に到っては3～6%と非常に低い。このように、獣医療におけるCPRの治療成績は悪く、CPAの予後は非常に悪いことが示されている[30, 38, 57, 62, 65]。

人医療では、1991年に“ウツタイン様式登録ガイドライン”と呼ばれるCPRの治療成績集計評価法が提唱され、この“ウツタイン様式登録ガイドライン”を取り入れて評価作成された科学的根拠を基にした国際的なCPR臨床ガイドラインが5年ごとにアップデートされている。この国際的なCPR臨床ガイドラインを取り入れることで、人のCPRの治療成績の大幅な改善が得られている。例えば、Hincheyら[29]は米国心臓協会2005臨床ガイドラインを適用することで、ROSC達成率は24.7%から43.4%、生存退院率は4.2%から11.5%に改善したと報告している。獣医療においても、McIntyerら[47]が“ウツタイン様式登録ガイドライン”で犬猫のCPRの成績を調査し、ROSC率を高めるためにはCPRをできるだけ早く開始することが重要であり、犬でも58%という高いROSC率を得られたと報告している。しかしながら、McIntyerら[47]は、高いROSC率を達成したにもかかわらず、生存退院率は6%と依然として低いままであり、生存退院率を高めるためには、ROSC達成後の集中治療が重要であることも指摘している。獣医療では、2012年6月に、“Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation”（RECOVER: 獣医療における心肺蘇生の再評価）と題した大規模な系統

的文献調査による犬猫の科学的根拠に基づいて策定され、米国獣医救命救急治療専門医たちの合意を得た犬猫の CPR 臨床ガイドライン（RECOVER 臨床ガイドライン）が発表された[20]。この RECOVER 臨床ガイドラインは、人医療における国際的な CPR 臨床ガイドラインと同様の手法で策定されており、RECOVER 臨床ガイドラインを臨床応用することによって犬猫の CPR の治療成績を大きく改善できることが期待される。現在、RECOVER 臨床ガイドラインに関して、“ウツタイン様式登録ガイドライン”を用いた評価集計法による再評価とアップデートが計画されている[5]。

CPR の最終目標は生存退院であり、そのためには ROSC の達成と ROSC 達成後の集中治療の成功という二つの障壁を乗り越えなくてはならない。前述のように、McIntyer ら[47]は、ROSC 達成率を高めるためにはできるだけ早く CPR を開始することが重要であり、生存退院率を高めるためには ROSC 達成後の集中治療（PCA 治療）が重要であると指摘している。RECOVER 臨床ガイドラインにおいても、CPA の早期判断、一次救命処置（BLS：胸部圧迫と人工呼吸）の早期開始、適切な二次救命処置（ALS：モニタリングと薬物投与/除細動）、PCA 治療における呼吸循環機能の至適化と脳の保護治療の重要性が強調されている[20, 32, 56]。とくに、ALS の際には BLS を継続しながら迅速に緊急薬の投与経路を確保することが求められている。末梢静脈が投与経路の第一選択として推奨されているが、常に CPA 症例が静脈内（IV）カテーテルで血管確保されているとは限らず、BLS を継続しながら血管確保することが困難な場面も多い。一方、末梢静脈に代わる緊急薬の代替投与経路としては、骨髄内（IO）投与が推奨されており[20, 30, 35]、例えば犬においてエピネフリン IO 投与は末梢静脈や中心静脈からの投与と同等の効果が得られることが報告されている[52]。また、最近開発された“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を用いることで外科的カットダウンによる IV カテーテル設置と同等の成功率でより速やかに緊急薬の投与経路を確保できることも報告されている[1]。わが国でも“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”が承認されており、犬猫の CPR にも利用できる状況にある。

わが国の獣医療では、長らく、夜間救急治療の診療体制構築が課題となっていたが、主要都市では夜間の救急診療に対応する“夜間動物病院”が設立されて犬猫の救命救急治療も積極的に行われるようになってきた。札幌市では、2006 年 5 月に北海道内の開業動物病院 53 施設が出資して札幌夜間動物病院が設立され、年中無休で夜間診療（21:00～翌 5:00）を提供しており、著者は 2014 年 1 月より札幌夜間動物病院の院長

として夜間診療に携わっている。札幌夜間動物病院では、夜間治療の内容をその症例の主治医に報告し、翌日以降の治療は主治医が継続する。夜間診療の対象となる症例は夕方以降に様態が急変して受診する 경우가多く、小型犬に多発する僧帽弁閉鎖不全症に起因する重症の心原性肺水腫は典型的な症例である。犬の心原性肺水腫の重症例では、陽圧換気による呼吸管理の有用性が示されており[17]、札幌夜間動物病院ではこのような症例に対して積極的に陽圧換気による人工呼吸管理を実施している。加えて、年間 60 例程度来院する CPA 症例では、前述の RECOVER 臨床ガイドラインを取り入れることで犬猫の CPR の治療成績を大きく改善、すなわち高い ROSC 達成率を得ることができると期待している。以上のことから、当院を含む夜間動物病院では集中治療を必要とする症例の増加が予想されている。これらの症例の全てを主治医が集中治療を継続して担うことは困難な場合が多い。飼主の要望に応えるためにも集中治療を継続していくかの解決策をどのようにしていくかの明示をすることが大きな課題となっている。

以上のことから、本研究では、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目的に、RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム”による I0 経路の応用、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施との連携による集中治療の継続について検討した。第一章では、札幌夜間動物病院における犬 CPA 症例の CPR に RECOVER 臨床ガイドラインを導入し、その治療成績を RECOVER 臨床ガイドライン導入前の治療成績と比較検討した。第二章では、I0 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系への作用を末梢 IV 経路および中心静脈内経路を用いた場合と実験的に比較し、I0 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系機能に及ぼす用量依存性の影響を実験的に検討した。第三章では、PCA 治療と重症心原性肺水腫の犬臨床例を対象として札幌夜間動物病院と本大学附属動物医療センター集中治療科の連携による集中治療の継続を試み、その効果と有用性について検討した。

## 第一章

### RECOVER 臨床ガイドラインを適用した犬の心肺蘇生の治療成績

#### 1.1 小 緒

心肺蘇生（CPR）とは、心肺停止（CPA）となった症例の自己心拍再開（ROSC）させる試みである [27]。犬猫の院内および院外 CPA の正確な発生率は不明であるが、1992 年から 2009 年に獣医療における CPR の治療成績が検討され [30, 38, 57, 62, 65]、犬の ROSC 達成率および生存退院率は 13% および 4% [65]、28% および 3% [38]、35% および 6% [30] と非常に低く、CPA の予後は非常に悪いことが報告されている。

人医療では、国際蘇生連絡協議会（ILCOR）において、大規模な文献調査を行ったうえで、CPR のための科学的根拠に基づく臨床ガイドラインを作成している。1991 年に“ウツタイン様式登録ガイドライン”と呼ばれる CPA や CPR に関する用語の定義などを標準化した CPA の記録集計をするための統一記録方法が示された [14]。これらの登録ガイドラインの最新版は 2004 年に公開され、特定の CPR 関連の問題を提起するためのウツタイン様式のガイドラインがいくつか発表されている [37, 54]。

McIntyre ら [47] は、ウツタイン様式登録ガイドラインを使用して大学附属動物病院で実施した犬猫の CPR の転帰に影響する潜在的因子を評価し、高い ROSC 達成率を得るために迅速な CPA 診断と CPR 開始が重要であることを示した。2012 年 6 月には、“Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation”（RECOVER）と題した大規模な系統的文献調査が実施され、犬猫の科学的根拠に基づき、米国獣医救命救急治療専門医の合意を得た臨床的 CPR ガイドライン（RECOVER 臨床ガイドライン） [20] が獣医療に公表された。この RECOVER 臨床ガイドラインを導入することにより、CPR の転帰が向上することが強く期待されているが、現状では RECOVER 臨床ガイドラインに基づいた CPR の転帰を検証した臨床的研究はない。2016 年に、Boller ら [5] は、犬猫の院内 CPR の症例報告に関する推奨事項としてウツタイン様式登録ガイドラインを発表し、CPR の用語について曖昧さのない実用的な定義を規定した。本研究は、RECOVER 臨床ガイドラインに従った CPR 法の臨床的転帰について犬を対象に調査することを目的として実施した。なお、本研究では、RECOVER 臨床ガイドラインを取り入れることによって犬における CPR の臨床的転帰が向上する可能性があると仮定した。



## 1.2 材料および方法

### 1.2.1 対象動物

2012 年 1 月から 2015 年 12 月の 48 ヶ月間に札幌夜間動物病院で CPA と診断し CPR を実施した犬全頭を回顧的に調査した。心停止なしで呼吸停止のみ認めた犬は除外した。CPA と診断し、CPR を実施した犬は計 141 頭であった。2012 年 1 月から 2013 年 12 月までに従来の犬猫の CPR 手技に準じて治療を実施した犬は 68 頭であった (TRADITIONAL 群)。2014 年 1 月から 2015 年 12 月に RECOVER 臨床ガイドラインに従って CPR を実施した犬は 73 頭であった (RECOVER 群)。

### 1.2.2 CPA、CPR、ROSC の診断基準

CPA の診断基準は、無反応であること、機能的な呼吸がみられないこと (死戦期呼吸は機能的な呼吸ではない)、脈拍または心拍を検知できないこととした [5, 19, 37, 47]。CPR は、人工呼吸の有無にかかわらず胸骨圧迫を行うことによる心拍再開の試行と定義した [5, 47]。ウツタイン様式登録ガイドラインと同様に、患動物が数回 CPA に至る場合には、初回の CPA と CPR のみを分析対象に入れた。ROSC は、30 秒以上触診可能な脈拍の結果、自発的灌流リズムの回復として定義した [5, 37, 47]。CPR の終了は、20 分間以上の ROSC を継続した場合、または ROSC が達成しないままでの CPR の中止と定義した。CPR の複数回の合間の 20 分間に ROSC が維持された場合、その後の CPA を記録から除外した。

### 1.2.3 CPR 法

CPR 法はすべて、監督役の獣医師を含む 3 人以上のスタッフが実施した。獣医師と動物看護師は全員が CPR トレーニングプログラムを受けた。このプログラムは、臨床診療に組み込んだ際に RECOVER 臨床ガイドラインの遵守徹底のため、米国獣医救命救急治療専門医の Dr. Fletcher および Dr. Boller から正式な RECOVER-CPR トレーニングを受けた山下和人教授が半年毎に企画したものである。

TRADITIONAL 群の CPR は、気道 (A)、人工呼吸 (B)、胸骨圧迫 (C) を確保する ABC 法で開始した。人工呼吸と胸骨圧迫の頻度と期間、緊急薬物投与と用量、電氣的除細動の試行、静脈内輸液の投与は、症例ごとに監督役の獣医師の裁量に任せた。

RECOVER 群の CPR は CAB 順に開始し、その後は胸骨圧迫と人工呼吸を内容とする一次救命処置 (BLS) を 2 分間連続周期で行った[20, 32]。また、生体情報モニター (BIO-SCOPE AM120, フクダエム・イー工業株式会社, 千葉) による心電図 (ECG) と終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>) 確認、体外式電氣的除細動および/または緊急薬物投与を使用した二次救命処置 (ALS) を BLS の 2 分連続周期とともに CRP の終了まで実行した[20, 56]。胸骨圧迫担当者は BLS 周期の 2 分毎に交代した[20, 32]。胸骨圧迫は 100 ~ 120 回/分、人工呼吸は 10 回/分の頻度で実施した[20, 32]。最初の BLS 周期 2 分後の ECG 確認時には、胸骨圧迫を短時間中止した (<5 秒) [20, 32]。ECG 波形が心室細動 (VF) や無脈性心室頻拍 (VT) であった場合、犬に单相式除細動器 (FC-200, フクダ電子株式会社, 東京) を用いて体外式電氣的除細動 (4J/kg) を行い、BLS を直ちに再開した[20, 56]。除細動に失敗した場合、放電エネルギーを 50% 増加し、心静止となるまであるいは ROSC が達成されるまでさらに除細動を繰り返した[20, 56]。BLS 周期の最初の 2 分間または除細動の後に ECG が心静止または無脈性電気活動 (PEA) を示した場合には、BLS を直ちに再開し、緊急薬を投与した。RECOVER 群で使用した緊急薬は、エピネフリン 0.01mg/kg (ボスミン®注 1mg, 第一三共株式会社, 東京)、アトロピン 0.04mg/kg (硫酸アトロピン注射液 0.5mg, 田辺三菱製薬株式会社, 大阪)、バソプレシン 0.8U/kg (ピトレシン®注射液, 第一三共株式会社, 東京) を 3~5 分間隔で静脈内投与した[20, 56]。CPA の検出からの経過時間が 10 分を超えた場合、重炭酸ナトリウム 1.0mEq/kg (炭酸水素ナトリウム注射液 7%, 日新製薬株式会社, 山形) を静脈内投与した[20, 56]。血液量減少と判定された症例では、静脈内輸液を実施した[20, 56]。

#### 1.2.4 データ収集

CPR の取り組みを担当医は、CPR イベントごとに CPR 記録書式に記入した。院内 CPA (IHCA) または院外 CPA (OHCA)、CPA を確認した時間 (CPA 時間)、CPA 確認から CPR 開始までの時間 (CPR 開始時間)、CPR の開始からの CPR 中断までの時間 (CPR 継続時間)、CPR 中の心調律の変化、CPR 中の体位、投与した薬物の種類と用量ならびに投与経路、除細動を実施した場合はその詳細、CPA の原因として疑わしいものについて記録した。治療転帰として、ROSC の有無、CPR 開始から ROSC 達成までの時間 (ROSC 達成時間)、ROSC 後の 24 時間生存率、72 時間生存率、7 日間生存率、30 日間生存率、

および生存退院率を記録した[5]。OHCA の犬の CPA 時間は、オーナーからの情報から推測した。CPA の原因については、CPR の記録と診療録に基づいて判断したうえで、循環器、呼吸器、神経、血液リンパ、消化器、多発性臓器不全 (MOF)、その他の理由、不明に分類した。CPA の原因に関する詳細な説明を表 1-1 に示した。

#### 1.2.5 統計学的分析

正規性の評価のためのシャピロ-ウィルク検定およびコルモゴロフ-スミルノフ検定の結果をもとに、マンホイットニーの U 検定を使用して連続データ（すなわち、年齢、体重、CPR までの時間、CPR の持続時間、ROSC までの時間、緊急薬物の総投与量、総放電エネルギー、5 分当たりの緊急薬物の投与量）を分析した。5 分当たりの総投与量は以下の式にて算出した。

$$5 \text{ 分当たりの投与量 (mg/kg)} = \text{総投与量 (mg/kg)} \div \text{CPR 継続時間 (分)} \times 5$$

RECOVER 群および TRADITIONAL 群間と、IHCA 患動物および OHCA 患動物間で、カイ 2 乗検定を介してカテゴリーデータ（緊急薬投与、除細動の成功、ROSC 達成率、生存退院率）を分析した。ロジスティック回帰モデルを別途、従属変数として ROSC 達成率を使用して作成した。各モデルを作成するにあたっては、 $P < 0.05$  とする前述のカテゴリーデータのカイ二乗検定からの変数を無所属独立変数として含めた。ROSC の見込みを判定するため、各モデルにおいて、オッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。統計学的有意水準は  $P < 0.05$  とした。

表 1-1. 疑われた CPA の原因分類.

1.	循環器：慢性心不全を含む心疾患
2.	呼吸器：呼吸困難または呼吸機能異常を伴う胸部 X 線写真の異常所見
3.	神経：中枢または末梢神経の異常
4.	血液リンパ系：播種性血管内凝固 (DIC)、凝固障害、貧血、白血病、および血液またはリンパ系に關与する脾腫瘍などの腫瘍
5.	消化器：イレウス、嘔吐、または腸切除などの肝臓および消化管の疾患
6.	多臓器不全 (MOF)：全身性炎症または進行性 DIC を伴う 2 つ以上の臓器系における異常の存在
7.	他の原因：上記カテゴリーのいずれにも分類されていない CPR の原因
8.	不明：担当医が暫定的な診断に達することができなかった場合

これらの分類の 2 つ以上が適用される場合には、MOF を生じなかった場合にのみ複数のカテゴリーを選択した。

### 1.3 成績

症例の情報と CPR 治療成績を表 1-2 に要約した。年齢、体重、CPR 開始時間、CPR 持続時間において、TRADITIONAL 群と RECOVER 群の間に有意差はなかった。RECOVER 群の ROSC 達成時間は、TRADITIONAL 群に比べて有意に長かった ( $P=0.040$ )。ROSC を達成した犬は、TRADITIONAL 群で 12 頭、RECOVER 群で 32 頭であり、RECOVER 群の全体的な ROSC 率は、TRADITIONAL 群に比べて有意に高かった (43% vs. 17%,  $P<0.001$ )。RECOVER 群において、IHCA の ROSC 率は OHCA に比べて有意に高かった (59% vs. 22%,  $P<0.002$ )。RECOVER 臨床ガイドラインを CPR に組み入れることにより、ROSC 達成の可能性増加と有意な関連性がみられた (OR 3.6, 95%CI 1.7-7.9)。なお、IHCA は RECOVER 群の ROSC 達成の可能性増加と有意な関連性を示した (OR 5.0, 95%CI 1.8-14.3)。

表 1-3 に ROSC を達成した犬 (ROSC 犬) と達成できなかった犬 (非 ROSC 犬) でデータを比較した結果を要約した。各群の ROSC 犬と非 ROSC 犬の年齢、体重、TRADITIONAL 群の CPR 達成時間に有意差はなかった。RECOVER 群の CPR 開始時間は、ROSC 犬の方が非 ROSC 犬に比較して有意に短かった ( $P=0.004$ )。CPR 継続時間は、各群とも ROSC 犬の方が非 ROSC 犬に比較して有意に短かった (いずれも  $P<0.001$ )。

TRADITIONAL 群の 1 頭と RECOVER 群の 3 頭は、予後不良または治療費を理由として ROSC 達成後に安楽死した。TRADITIONAL 群の 11 頭と RECOVER 群の 22 頭は、ROSC 達成後 24 時間以内に CPA の再発により死亡した。RECOVER 群では、7 頭が ROSC 達成後 72 時間生存した。RECOVER 群では IHCA で 4 頭が生存退院したのに対し、TRADITIONAL 群では生存退院した症例はなかった。RECOVER 群で生存退院した心原性肺水腫の 3 頭はそれぞれ人工呼吸を 4 時間、7 時間、または 31 時間実施した後、2 日目、3 日目、または 4 日目に退院した。心臓腫瘍による心タンポナーデを認めた 1 頭では、人工呼吸を 2 時間継続後、2 日目に退院した。RECOVER 群の生存退院率 (5%) は、TRADITIONAL 群 (0%) に比べて有意ではないが、高い傾向にあった。RECOVER 群の生存退院した 1 頭は、退院後 24 時間の時点で心原性肺水腫の再発により死亡した。残りの 3 頭は ROSC 達成後 30 日間以上生存した。

CPR 中の緊急薬投与と、CPR 中の 5 分当たりの緊急薬の投与量を表 3 の下列に要約した。TRADITIONAL 群では、最初に確認された ECG 波形は心静止が 34 頭 (50%)、PEA

が 12 頭 (18%) であった。その他の症例では ECG 波形の確認をせずに CPR を開始した。TRADITIONAL 群の大半の症例 (58 頭, 85%) で、エピネフリン、アトロピン、輸液剤投与を行った。エピネフリンの総投与量と投与回数の中央値 (最小値～最大値) は、0.02 (0.01～0.04) mg/kg、2 (1～4) 回であった。アトロピンの総投与量と投与回数の中央値 (最小値～最大値) は、0.10 (0.05～0.15) mg/kg、2 (1～3) 回であった。総輸液量の中央値 (最小値～最大値) は 15.1 (1.8～46.2) mL/kg であった。心室性期外収縮のコントロールのため、2 頭にリドカインを投与した。前述のように、TRADITIONAL 群では 12 頭で ROSC 達成された。ROSC 達成する可能性が高い最善の緊急薬物療法は、エピネフリンとアトロピンの併用であった (67%, ROSC 犬 12 頭中 8 頭)。ROSC 犬では、非 ROSC 犬に比較して、エピネフリン、アトロピン、および総輸液量が有意に少なかった (それぞれ  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ , および  $P=0.047$ )。しかしながら、ROSC 犬は、非 ROSC 犬に比較して、エピネフリン、アトロピン、および輸液の 5 分当たりの投与量が有意に高かった (それぞれ  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ , および  $P=0.006$ )。

RECOVER 群では、最初に確認された ECG 波形は心静止が 50 頭 (69%)、PEA が 15 頭 (21%)、および VF が 8 頭 (11%) であった。CPR 中には 11 頭に VF も認めたことから、合計 19 頭が電氣的除細動を受け、19 頭中 13 頭 (68%) が除細動に成功した。除細動に成功した症例では、失敗した症例に比較して総エネルギー量が有意に少なかった (総エネルギー量の中央値それぞれ 9 J/kg および 17 J/kg,  $P=0.014$ )。ROSC は 19 頭中 5 頭 (26%) で達成されたが、電氣的除細動を受けた症例に生存退院例はなかった。

RECOVER 群のほとんどの症例にエピネフリン (66 頭, 90%) とアトロピン (70 頭, 96%) を静脈内投与した。エピネフリンの総投与量と投与回数の中央値 (最小値～最大値) は 0.02 (0.01～0.04) mg/kg および 2 (1～5) 回であった。アトロピンの総投与量と投与回数の中央値 (最小値～最大値) は、0.10 (0.05～0.15) mg/kg および 2 (1～3) 回であった。また、5 頭 (7%) にバソプレシン (0.8U/kg) を単回静脈内投与した。28 頭 (38%) に CPR 中に重炭酸ナトリウムを投与した。3 頭に対し、ROSC 後に心室性期外収縮のコントロールのため、リドカインを投与した。前述のとおり、RECOVER 群では 32 頭で ROSC を達成した。ROSC 達成の可能性が高い最善の緊急薬物療法はエピネフリンとアトロピンの併用であり (78%, ROSC 犬 32 頭中 25 頭)、次にエピネフリン、アトロピン、重炭酸ナトリウム (19%, ROSC 犬 32 頭中 6 頭) であった。

ROSC 犬は、非 ROSC 犬に比較して、エピネフリン ( $P<0.001$ ) とアトロピン ( $P<0.001$ ) の総投与量が有意に少なかった。しかしながら、エピネフリンの 5 分当たりの投与量については、ROSC 犬と非 ROSC 犬との間で有意差がみられなかったものの、アトロピンの 5 分当たりの投与量は ROSC 犬で非 ROSC 犬に比較して有意に多かった ( $P<0.001$ )。また、エピネフリンの 5 分当たりの投与量は、RECOVER 群は TRADITIONAL 群に比べ有意に多かった ( $P=0.015$ )。

RECOVER 群と TRADITIONAL 群の CPA の原因を表 1-4 に要約した。麻酔に関連して CPA を認めた症例はなかった。両群の CPA の原因としては、循環器疾患が最も多かった。CPA の原因が循環器疾患と判断された症例の ROSC 達成率および生存退院率はそれぞれ、TRADITIONAL 群では 36% (14 頭中 5 頭) および 0% (0 頭)、RECOVER 群では 61% (18 頭中 11 頭) および 17% (18 頭中 3 頭) であり、TRADITIONAL 群と RECOVER 群間に有意な差は認められなかった。その他の原因については、症例数が不十分であったため、統計学的な分析は実施しなかった。

表 1-2. 病院内（IHCA）および病院外（OHCA）で発生した心肺停止（CPA）に対する心肺蘇生（CPR）の治療成績

	TRADITIONAL 群			RECOVER 群		
	全体	IHCA	OHCA	全体	IHCA	OHCA
症例数	68	49	19	73	42	31
年齢（歳）	10 [0-16]	10.5 [0-16]	9 [1-14]	11 [0-16]	11 [0-15]	11 [3-16]
体重（kg）	6.6 [1.0-58.6]	7.5 [1.0-58.6]	4.0 [2-25]	5.5 [1.1-30.4]	6.9 [1.1-30.4]	5.0 [2.0-30.0]
CPR 開始時間（分）	0 [0-30]	0 [0-3] † †	10 [5-30]	0 [0-30]	0 [0-3] † †	16 [5-30]
CPR 継続時間（分）	15 [2-52]	15 [2-52]	15 [2-30]	14 [2-45]	10 [2-45] † †	17 [6-26]
ROSC 達成時間（分）	3 [2-10]	5 [2-10]	3 [2-4]	5 [2-20]*	5 [2-20] † †	14 [6-20]
ROSC 達成した犬	12 (18%)	10 (20%)	2 (11%)	32 (44%)**	25 (60%) † †	7 (23%)
生存退院した症例	0	0	0	4 (5%)	4 (10%)	0

データは中央値（最小値-最大値）または数（達成率）として表記した。CPR：心肺蘇生、IHCA：病院内の心肺停止、OHCA：病院外の心肺停止、ROSC：自己心拍再開。TRADITIONAL 群との有意差：\*  $P < 0.05$ 、\*\*  $P < 0.01$ 。OHCA との有意差：†  $P < 0.05$ 、† †  $P < 0.01$ 。

表 1-3. RECOVER 臨床ガイドラインを用いて心肺蘇生 (CPR) を実施した症例と従来の CPR を実施した症例の治療成績および投与した緊急薬の比較

	TRADITIONAL 群			RECOVER 群		
	全体	ROSC 犬	非 ROSC 犬	全体	ROSC 犬	非 ROSC 犬
症例数	68	12 (18%)	56	73	32 (44%)	41
年齢(歳)	10 [0-16]	10[0-16]	10 [0-15]	11 [0-16]	11 [0-16]	11 [2-14]
体重 (kg)	6.6 [1.0-58.6]	5.85[1.0-8.4]	6.6 [1.0-58.6]	5.5 [1.1-30.4]	5.2 [1.6-30.4]	6.8 [1.1-30.0]
CPR 開始時間(分)	0 [0-30]	0 [0-10]	0 [0-30]	0 [0-30]	0 [0-20] <sup>††</sup>	5 [0-30]
CPR 継続時間 (分)	15 [2-52]	2 [2-10] <sup>††</sup>	15[3-52]	14 [2-45]	5 [2-20] <sup>††</sup>	17 [8-45]
ROSC 達成時間(分)	2[2-10]	2 [2-10]	—	5[2-20]*	5[2-20]	—
エピネフリン	58	9 (16%)	49	66	25 (38%)	41
総投与量 (mg/kg)	0.02[0.01-0.04]	0.01[0.01-0.02] <sup>††</sup>	0.02[0.01-0.04]	0.02[0.01-0.44]	0.01[0.01-0.03] <sup>††</sup>	0.03[0.01-0.44]
5分毎 (μg/kg)	7 [3-25]	20 [5-25] <sup>††</sup>	7 [3-12.5]	10 [3-77]*	10 [5-25]	10 [3-77]
バソプレシン	0	0	0	5*	2 (40%)	3
総投与量(U/kg)	—	—	—	0.8	0.8	0.8
5分毎 (U/kg)	—	—	—	0.27 [0.15-2.0]	2.0 [2.0-2.0]	0.23 [0.15-0.27]
アトロピン	58	9 (16%)	49	70*	30 (43%)	40
総投与量(mg/kg)	0.10[0.05-0.15]	0.05[0.05-0.10] <sup>††</sup>	0.10[0.05-0.20]	0.10 [0.05-0.30]	0.05[0.05-0.15] <sup>††</sup>	0.10 [0.05-0.30]
5分毎 (μg/kg)	30 [10-125]	80 [25-125] <sup>††</sup>	30 [14-63]	50 [8-125]	70 [25-125] <sup>††</sup>	40 [8-83]
重炭酸ナトリウム	0	0	0	28**	6 (21%)	22
総投与量(mEq/kg)	—	—	—	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-2.0]
5分毎 (mEq/kg)	—	—	—	0.36 [0.17-1.00]	0.38[0.17-0.77]	0.36 [0.17-1.00]
リドカイン	2	0	2	3	2 (67%)	1
総投与量(mg/kg)	2.0	—	2.0	2.0	2.0	2.0
5分毎 (mg/kg)	1.0	—	1.0	1.1 [0.8-3.3]	2.2 [1.1-3.3]	0.8
輸液	58	9 (16%)	49	4**	0	4
総投与量(ml/kg)	15.1 [1.8-46.2]	6.8 [2.4-40] <sup>†</sup>	16.0 [1.8-46.2]	16.7 [6.7-20.0]	—	16.7 [6.7-20.0]
5分毎 (ml/kg)	5.0 [0.9-83.3]	11.9 [3.6-83.3] <sup>††</sup>	4.9 [0.9-15.6]	3.6 [1.5-5.6]	—	3.6 [1.5-5.6]
電氣的除細動	0	0	0	19**	5 (26%)	14
総エネルギー(J/kg)	—	—	—	12 [5-36]	11 [5-13]	12 [6-36]

データは中央値[最小値-最大値]または頭数 (ROSC 達成率) として表記した。ROSC 達成犬：自己心拍再開した犬、非 ROSC 達成犬：自己心拍再開しなかった犬。TRADITIONAL 群との有意差：\*  $P<0.05$ 、\*\*  $P<0.01$ 。非 ROSC 犬との有意差：†  $P<0.05$ 、††  $P<0.01$ 。



表 1-4. 心肺停止（CPA）の原因と心肺蘇生（CPR）の治療成績

CPA 原因	TRADITIONAL 群			RECOVER 群		
	非 ROSC 達成犬	ROSC 達成犬	生存退院	非 ROSC 達成犬	ROSC 達成犬	生存退院
1. 循環器疾患	10	4	0	7	11	3
2. 呼吸器疾患	3	0	0	3	4	0
3. 神経疾患	5	2	0	2	4	0
4. 血液リンパ系疾患	2	1	0	10	5	1
5. 消化器疾患	4	0	0	0	2	0
6. MOF	5	0	0	1	2	0
7. その他	5	0	0	5	2	0
8. 不明	22	5	0	13	2	0

CPA：心肺停止、CPR：心肺蘇生、ROSC 達成：自己心拍再開、MOF：多臓器不全

## 1.4 考 察

本研究では、RECOVER 臨床ガイドラインを導入することで CPA を認めた犬の ROSC 達成率が改善することが示された。全体的な ROSC 達成率（44%）は、犬を対象とした過去の報告に比較して明らかに高く [30, 38, 65]、人医療の科学的根拠に基づいた CPR 臨床ガイドラインを用いた CPR の治療成績と同等であった [22, 29, 47, 48, 55, 64]。しかしながら、犬の生存退院率は依然として 5% と非常に低く、犬猫における既報告と同様であった [30, 38, 47, 65]。これらのことから、PCA 治療として ROSC 達成後に後に高度な集中治療を可能にする優れた診療体制を構築することが、犬の CPR の治療成績向上に不可欠であることが示唆された。

CPA を早期に認識し、CPR を早期に開始することが、治療成績の向上に有益であることが人医療や獣医療において示されている [19, 20, 32, 45, 47]。札幌夜間動物病院では、CPR に RECOVER 臨床ガイドラインに基づいた CPR 法を導入することで、ROSC 達成率の大幅な改善を得られた。TRADITIONAL 群と RECOVER 群の間では CPR 開始時間に差が認められなかったことから、治療成績の改善は早期介入よりもむしろ有効な CPR 技法の実施に起因している可能性が高い。さらに、RECOVER 群では ROSC 達成までの CPR 継続時間が長かった。胸骨圧迫では激しい運動を伴い、救助者に疲労をもたらす。人のマネキンを用いた試験において、胸骨圧迫の開始後 1～3 分以内に質の低下がみられることが実証されている [2, 4, 11, 25, 28, 50]。RECOVER 群では RECOVER 臨床ガイドラインに従って 2 分間周期で胸骨圧迫の担当者を交代しており、効果的な胸骨圧迫が持続したことが ROSC 達成率の改善に繋がったと考えられた。

人や動物では、CPR を ABC 順に開始するアプローチ法が長年推奨されてきた [27, 29, 38, 65]。しかし、挿管時間の延長によって胸骨圧迫の開始が遅延すると、ROSC 達成に悪影響を及ぼす [13, 26, 63]。米国心臓協会の 2010 年ガイドラインでは、「人工呼吸 2 回ではなく 30 回の胸部圧迫によって開始する CPR が転帰の改善につながることを実証する科学的根拠はないが、血流は胸骨圧迫に左右されることは明らかである」との記述のもと、アプローチ法を ABC 順から CAB 順に変更することが正当とされた [19]。RECOVER 臨床ガイドラインでは、複数の救助者がいる場合には CAB 順のアプローチが支持されている。近年では、人のシミュレータを使用し、CAB 順のアプローチは ABC 順のアプローチより正しくかつタイムリーで実施し易いことが実証されている [45]。本研究においても、CAB 順のアプローチを採用し、高い ROSC 達成率を得られた。

獣医療における CPR の臨床研究では、CPA 症例において心静止/PEA が最も多く認められる初期の ECG 所見であった[30, 47, 57]。本研究においても、大部分の犬で心静止/PEA を認めた (RECOVER 群：心静止 69%, PEA 21%)。RECOVER 臨床ガイドラインでは、エピネフリン、バソプレシン、およびアトロピンを犬猫の心静止/PEA の治療のための緊急薬として推奨している[20, 56]。質のよい胸部圧迫を行っても、正常な心拍出量の 25~30%にしか発生できないため、十分な冠灌流圧および脳灌流圧を発生させるためには高い末梢血管抵抗を必要とする[20, 56]。したがって、エピネフリンとバソプレシンなどの血管収縮薬は ALS に必須である[20, 30, 47, 56]。犬の場合、アトロピンによる迷走神経遮断治療は、徐脈または洞停止を引き起こす高度な迷走神経緊張に対して推奨されている[20, 62]。犬を対象とした実験的研究では、CPA 継続時間が延長すると (>10 分)、炭酸水素ナトリウムの投与によって生存率が向上することが報告されている[43, 57, 61]。犬を対象にした研究では、バソプレシン投与と蘇生成功との関連性が報告されている[30]。一方、犬ではバソプレシンがエピネフリンを凌駕する有効性を持たないことも報告されている[8]。なお、最新の人医療の CPR 臨床ガイドラインでは、バソプレシンは ALS に用いる緊急薬リストから削除されている[24]。本研究では、ROSC を達成した犬の 21~43%において、エピネフリン、アトロピン、バソプレシンを投与していた。犬の場合、バソプレシンは、エピネフリンやアトロピンと同様に、ALS において使用する妥当な緊急薬と考えられる。

犬では、初期に確認される CPA の心調律は、VF などのショック波形が 8~18%を占めたと報告されている[30, 47]。RECOVER 群では、初期 ECG 波形として VF が既報[30, 47]と同程度の 11%で認められ、これらの VF 症例の 68%で除細動に成功し、ROSC を 26%で達成できた。この結果は、過去の犬猫の CPR に関する臨床報告と同様であった[47]。人医療では、最初の ECG 波形として VF/VT を認めた CPA 症例の生存退院率は最初の ECG 波形として心静止/PEA を認めた症例より高い (11~12%) ことが報告されている[48]。しかし、犬猫での既報[30, 38, 47, 65]と同様に、本研究の生存退院率は非常に低かった。本研究では、単相式除細動器で除細動を行い、RECOVER 臨床ガイドラインで推奨されている単一エネルギー (4~6J/kg) より大きな総エネルギーを放電した[20, 56]。犬では、二相式除細動器を用いた方が単相式除細動器よりも除細動に要する総エネルギー放電量が少なく、より速やかに ROSC が達成されることが実証されている[42]。放電エネルギーが大きいほど心筋へのダメージは大きくなることから、犬では、除細動に二相式除細動器を用いることによって CPR の転帰を改善できると期待さ

れる。

RECOVER 群では、IHCA の ROSC 達成率は OHCA に比べて有意に高く、生存退院した 4 頭はすべて IHCA の 4 頭であった。両群ともに、ROSC を達成した犬の CPR 継続時間は ROSC を達成できなかった犬に比べて短かった。また、両群とも、ROSC を達成した犬では、ROSC を達成できなかった犬に比較してエピネフリンとアトロピンの総投与量が有意に少なかった。これらの結果は、獣医療における既報[30, 47]と同様であった。前述のとおり、本研究では OHCA 動物の生存退院例はなかった。これは、人医療での OHCA 患者の生存退院率が 8%であることとは対照的である[44]。人医療の OHCA 患者では、CPR が救急車内で搬送中に開始される場合がある。また、バイスタンダーによる CPR の実施も、OHCA 患者の生存退院を達成する重要な要素となっている[31]。これに対し、獣医療では搬送中に CPR が実施されることはまれである。また、BLS 継続中の血管確保は技術的難度が高く、外科的切開による血管確保は幾分時間を要し、緊急薬の投与が遅れる要因となっている。OHCA 動物の生存退院を実現するには、CPR を早期開始する体制の確立が不可欠である。獣医療での CPR 教育をペットのオーナーにも広げていくことで、OHCA 動物の搬送中の CPR の試みが多くなり、その結果、犬猫の CPR の転帰を改善できるものと期待される。また、BLS を継続している動物においても緊急薬の投与経路を迅速に確保できる方策の確立が求められる。

当然ながら、ROSC は治療のゴールではなく、動物が生存退院して初めて CPR の意義が生まれる。Hofmeister ら[30]の犬における臨床報告によると、麻酔中に発生した CPA における生存退院率は (50%, 6/12 頭)、麻酔以外で発生した CPA の場合 (9/161 頭 [6%]) に比較して劇的に高くなる。麻酔中で発生した CPA を除き、本研究や過去の犬猫における臨床報告[30, 38, 47, 65]における生存退院率は、人医療における治療成績と比較すると必ずしも納得のいくものではない。心肺機能と神経保護の最適化を意図した PCA 治療の厳密な実施が、獣医療での CPR 症例の生存退院率の向上に不可欠である。つまり、PCA 治療として高度な集中治療を行うことのできる優れた治療体制の構築が、CPR の治療成績の改善に有益であることが強く示唆される。

結論として、RECOVER 臨床ガイドラインを獣医療の診療へ組み込むことで犬の CPR 症例の転帰、とくに ROSC 達成率を改善できることが示された。しかしながら、犬の生存退院率は人医療に比較すると依然として低く、生存退院率を改善するためには、PCA 治療として高度な集中治療を可能とする診療体制の構築、飼い主への CPR 教育、および BLS 継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が急務である。

と強く示唆された。

## 1.5 小 括

CPR とは、CPA となった症例の自己心拍を再開させる試みである。犬の ROSC 達成率および生存退院率は 13~35% および 3~6% と非常に低く、CPA の予後は非常に悪いことが報告されている。2012 年 6 月に “Reassessment of Campaign on Veterinary Resuscitation” (RECOVER) と題した大規模な系統的文献調査が実施され、犬猫の科学的根拠に基づき、米国獣医救命救急治療専門医の合意を得た臨床的 CPR ガイドライン (RECOVER 臨床ガイドライン) が公表された。この RECOVER 臨床ガイドラインを導入することにより、CPR の転帰が向上することが強く期待されているが、現状では RECOVER 臨床ガイドラインに基づいた CPR の転帰を検証した臨床的研究はない。本研究では、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目指し、RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果を検討した。

札幌夜間動物病院で CPR を実施した犬 141 頭を対象に、従来の獣医学の手技に準じて CPR を実施した群 (TRADITIONAL 群, 68 頭) と RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した群 (RECOVER 群, 73 頭) に分けて CPR 成績を回顧的に調査した。

RECOVER 群の全体的な ROSC 率は、TRADITIONAL 群に比べて有意に高く (43% vs. 17%,  $P < 0.001$ )、RECOVER 臨床ガイドラインを CPR に組み入れることにより、ROSC 達成の可能性増加と有意な関連性がみられた (OR 3.6, 95% CI 1.7-7.9)。また、IHCA であることは RECOVER 群の ROSC 達成の可能性増加と有意な関連性を示した (OR 5.0, 95% CI 1.8-14.3)。RECOVER 群において ROSC を達成した犬では、CPR 開始時間と CPR 継続時間が有意に短かった ( $P = 0.004$ )。ROSC を達成した犬は、エピネフリン、アトロピン、および輸液の 5 分当たりの投与量が有意に高かった (それぞれ  $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.006$ )。RECOVER 群の生存退院率は、TRADITIONAL 群の率に比べて高い傾向にあった。

RECOVER 臨床ガイドラインを獣医診療へ組み込むことで犬の CPR 動物の転帰、とくに ROSC 達成率を改善することができた。しかしながら、CPR 動物の生存退院率は、人医療における CPR 症例と比較すると依然として低かった。獣医療における CPR 症例の生存退院率を改善するためには、ROSC 達成後の集中治療 (PCA 治療) として高度な集中治療を可能とする診療体制の構築、飼い主への CPR 教育、および BLS 継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が急務であると強く示唆された。

## 第二章

### 犬における新しい骨髄内ニードルシステムを用いた緊急薬投与の検討

#### 2.1 小 緒

CPR の一次救命処置で実施される胸部圧迫では、正常な心拍出量の 25～30%の血流しか得ることができない[15, 58]。そのため、心静止の際には、冠血管に適切な灌流圧を発生させるために血管収縮薬を投与して高い末梢血管抵抗を得ることが必要であり、RECOVER 臨床ガイドライン[20]では血管収縮薬としてエピネフリンやバソプレシンを静脈内投与（IV）することを推奨している。また、McIntyre ら[47]は、AHA2010 ガイドラインに従って実施した犬猫の CPR の治療成績をウツタイン様式で記録検討し、早期に CPR を開始するほど ROSC を達成できる可能性が高まり、予め IV カテーテルで血管確保されていた CPA 症例ほど生存率が高かったと報告している。しかしながら、常に CPA 症例が IV カテーテルで血管確保されているとは限らず、CPR では BLS を実施しながらの血管確保が必要となる場合が多い。第一章においても、犬の CPR 症例の生存退院率を改善するためには、BLS 継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が、PCA 治療として高度な集中治療を可能とする診療体制の構築や飼い主への CPR 教育とともに急務であることが示された。

犬猫の CPR では、IV 投与の代替経路として骨髄内投与（IO）が推奨されている[20, 30]。最近、犬の死体を使用した研究によって、“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を用いた IO 経路の確保に要する時間は、外科的カットダウンによる IV カテーテル設置より速やかであり、経路確保の成功率も高く、CPR における血管確保に有用であると報告された[1]。近年、わが国でも“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を利用できるようになっており、犬の CPR に利用可能な状況にある。犬では、エピネフリン 0.01 mg/kg の IO 投与が中心静脈内（CIV）および末梢静脈内（PIV）の投与経路によって投与されたエピネフリン 0.01 mg/kg と同様の効果を得られることが報告されている[52]。しかしながら、犬において CPR 中の ROSC 達成を目的としてエピネフリン同様に投与が推奨されている薬剤の一つであるバソプレシンの IO 投与の効果に関して検討した報告はない。

以上のことから、本研究では、“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”で確保した IO 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系への作用を PIV および CIV 経路と比較検討した。

## 2.2 材料および方法

### 2.2.1 供試犬

供試犬として、身体検査、血液検査、および血清生化学検査によって明らかな異常がないことを確認したビーグル犬 6 頭を用いた（表 2-1）。本研究では、目的とする被検薬投与実験におけるセボフルランによる供試犬の循環系機能への用量依存性の影響を一定にするため、まず、各供試犬においてセボフルランの最小肺泡濃度（MAC）の測定実験を実施し、MAC 測定実験実施の 1 ヶ月以上後に各供試犬において予め測定したセボフルラン MAC の 1.3 倍（1.3MAC、外科麻酔期に相当）で麻酔維持して被検薬投与実験を実施した。セボフルラン MAC 測定および被検薬投与実験のいずれにおいても、供試犬を実験開始前に 12 時間以上絶食とし、実験直前まで自由飲水とした。なお、本実験計画は酪農学園大学動物実験委員会の承認（VH16B14）を受けて実施した。

表 2-1. 供試犬

供試犬 No.	性別	体重 (kg)	年齢 (歳)
No. 1	雄	10.8	2
No. 2	雌	10.5	2
No. 3	雌	10.4	2
No. 4	雌	11.1	2
No. 5	雄	11.1	2
No. 6	雄	10.2	2
平均値[SD]		10.7 [SD 0.4]	2

SD：標準偏差

### 2.2.2 セボフルラン MAC の測定

セボフルラン MAC の測定は、既報に従って tail clamp 法で実施した[23]。

#### 2.2.2.1 麻酔方法および実験準備

まず、供試犬をセボフルラン（セボフロ，DS ファーマアニマルヘルス，大阪）でマスク導入し、不動化を得たところで先端に気道内ガスサンプリングチューブ（8Fr，100cm；フィーディングチューブ，テルモ，東京）を取り付けたカフ付き気管チューブ（35Fr；ファイコン，富士システムズ，福島）を気管挿管し、左側横臥位にて酸素-セボフルラン吸入麻酔（OS 麻酔）を開始した。OS 麻酔には、セボフルラン専用気化器



(セボフルラン ASV-5, 木村医科, 東京) を回路外気化器として搭載した吸入麻酔器 (シエスタ 21, 木村医科) を用いた。麻酔導入後には、セボフルラン気化器のダイヤルを 3% に設定して麻酔維持するとともに、動物用生体情報モニター (BP-508V, オムロンコーリン, 東京) を用い、体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的動脈血圧、終末呼気二酸化炭素分圧 ( $PETCO_2$ )、経皮的動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ )、および終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) の測定記録を開始した。また、供試犬の尾の中央部でバックハウスタオル鉗子 (アトムベッツメディカル, 埼玉) の先端部の径と同じ太さとなる部分を約 10cm 剪毛した。

実験準備およびセボフルラン MAC 測定終了まで、麻酔中には、従量式人工呼吸装置 (Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon, UK) を用いて間欠的陽圧換気 (IPPV; 換気回数 12 回/分、吸気時間: 呼気時間比 = 1:2) で呼吸管理し、 $PETCO_2$  35~40mmHg に維持されるように換気量を調節した。また、麻酔導入後に左右いずれかの橈側皮静脈に 22G カテーテル (サーフロー留置針, テルモ) を留置し、橈側皮静脈に留置したカテーテルより輸液ポンプ (TOP-2200, 株式会社トップ, 東京) を用いて乳酸加リンゲル液 (ソルラクト, テルモ株式会社) を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を実施した。さらに、温水循環マット (マイクロテンプ II 747, 日本エム・ディ・エム, 東京) および温風ブランケット (FK-CL3, 三洋電機, 大阪) を用いて加温し、体温を 37.5~38.0°C に維持した。

#### 2.2.2.2 セボフルラン MAC の測定方法

実験準備完了後、すべての供試犬において、ETSEV 2.8~3.0% となるようにセボフルラン気化器のダイヤルを設定して OS 麻酔を 20 分間維持して安定化した後にセボフルラン MAC の測定を開始した。セボフルラン MAC は侵害刺激に対する供試犬の反応性で測定し、侵害刺激としてバックハウスタオル鉗子による尾中央部の鉗圧を用いた [67]。具体的には、各供試犬の尾中央部の剪毛した部位に皮膚を鉗圧しないようにバックハウスタオル鉗子の先端を配置して鉗圧 (第 3 ラチェットまで閉鎖) し、侵害刺激に対する意図的な動き (頭頸部や四肢を動かすなどの大きな体動) が観察されるまで最大 60 秒間鉗圧を継続した。MAC 測定では、侵害刺激に対する意図的な動きが認められた場合を『陽性反応』とし、意図的な動きが認められない場合は『陰性反応』とした。また、発咳、咀嚼や嚥下反応、または努力性呼吸がみられても、頭頸部や四肢の動きが認められない場合には『陰性反応』とした。侵害刺激に対して『陽性反応』を示した場合には、ETSEV を約 0.2% 増加して 20 分間麻酔維

持し、再度鉗圧を加えて侵害刺激に対する反応を観察した。また、『陰性反応』の場合には、ETSEV を約 0.2% 減少して 20 分間麻酔維持し、再度鉗圧を加えて侵害刺激に対する反応を観察した。以後、同様に刺激に対する反応性を観察し、反応の変化（『陽性反応』から『陰性反応』、または『陰性反応』から『陽性反応』）を認めた前後の ETSEV の平均値を MAC 値として算出した。反応性の変化が 3 回得られるまで MAC 測定を継続し、最終的に得られた 3 つの平均値をその供試犬の MAC 値とした。

### 2.2.3 被検薬投与実験

#### 2.2.3.1 麻酔方法と実験準備

セボフルラン MAC の測定と同様に、まず、供試犬をセボフルランでマスク導入し、不動化を得たところでカフ付き気管チューブ（35Fr；ファイコン，富士システムズ）を気管挿管し、吸入麻酔器（シエスタ 21，木村医科）と動物用生体情報モニター（BP-608V，オムロンコーリン）を用いて各供試犬で決定したセボフルラン MAC をもとに ETSEV を 1.3MAC として実験終了まで OS 麻酔で麻酔維持した。麻酔導入後には、22G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を左外側伏在静脈に留置し、輸液ポンプ（TOP-2200，トップ）を用いて乳酸加リンゲル液（ソルラクト，テルモ）を 3mL/kg/時間の投与速度で静脈内輸液を開始した。また、シリンジポンプ（TOP-5300E，トップ）を用いてベクロニウム（マスキュレート，富士製薬工業，富山）を 0.5 mg/kg 静脈内投与後に 0.2 mg/kg/時間で持続静脈内投与（CRI）して筋弛緩作用を得て、実験終了まで従量式人工呼吸装置（Nuffield Anaesthesia Ventilation Series 200，Penlon）を用いた IPPV（換気回数 12 回/分，吸気時間：呼気時間比＝1：2）を実施し、PETCO<sub>2</sub> 35～45mmHg に維持するように換気量を調節した。加えて、温風ブランケット（FK-CL3，三洋電機，大阪）を用いて必要に応じて断続的に加温し、体温を 37.0～38.0℃に維持した。

麻酔導入後に、右脛骨粗面を剪毛消毒後にリドカイン（キシロカイン注射液 2%，アストラゼネカ，大阪）0.5mL で浸潤麻酔して 15G 骨髄穿刺針（バイダケア骨髄ニードル，アイ・エム・アイ，埼玉）を留置し、I0 経路とした（図 2-1）。また、PIV 経路として、右橈側皮静脈に 22G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を留置した。さらに、CIV 経路として、左橈側皮静脈から 23G 末梢静脈挿入式中心静脈カテーテル（Argyle PICC Kit，日本コヴィディエン，東京）を設置し、超音波診断装置（UF-760AG，フクダ電子，東京）でカテーテル先端が中心静脈内に位置することを確認した。

麻酔中には、実験終了まで動物用患者監視装置（BP-608，オムロンコーリン）を用いて、体温、心拍数、観血的動脈血圧、 $PETCO_2$ 、 $SpO_2$ 、および ETSEV を経時的に測定した。観血的血圧測定では、左足背動脈に留置した 22G カテーテルとこれに連結した圧トランスデューサー（血圧モニタリングキット，アルゴンメディカルデバイスジャパン，東京）を用い、胸骨の高さを 0 レベルとして平均動脈血圧（MABP）を測定した。



図 2-1. 脛骨粗面での骨髓内 (IO) 投与経路の確保

#### 2.2.3.2 実験プロトコール

実験準備完了後、すべての供試犬を右側横臥位に保定し、ETSEV を各供試犬の外科麻酔期に相当する 1.3MAC に設定して約 30 分間麻酔維持し、循環系機能の安定化時間とした。循環系機能が安定したところで、体温、心拍数、MABP、 $PETCO_2$ 、および  $SpO_2$  のベースライン値を測定した。

ベースライン値測定後、ETSEV を各供試犬の 1.3MAC に設定したままで麻酔維持し、被検薬の生理食塩液（生理食塩液，テルモ）、エピネフリン（ボスミン注 1mg，第一三共，東京）、およびバソプレシン（ピトレシン注射液 20，第一三共）を表 2 に示した投与量と投与経路で投与した。各被検薬の投与順序は、乱数表を用いて無作為に決定し、生理食塩水で最終体積 1mL として IO 経路、PIV 経路、または CIV 経路よりボーラス投与した。被検薬投与後には、直ちにヘパリン加生理食塩水 4mL（ヘパリン 10 単位/mL；ヘパリン Na 注，持田製薬，東京）を各投与経路よりボーラスで後押し投与した。

被検薬投与後には、投与後 300 秒まで 10 秒間隔で各測定項目を測定記録した。前述のように、被検薬投与は乱数表を用いて無作為に実施し、被検薬投与後に各測定項

目がベースライン値に回復した後に、次の被検薬を投与した。以後、被検薬投与、300秒間の各項目の測定記録、およびベースライン値への回復を繰り返し、すべての被検薬について各項目の変化を記録した。

実験終了後、すべての供試犬においてベクロニウム CRI を終了し、自発呼吸が回復した後に OS 麻酔を中止して喉頭反射が認められた時点で気管チューブを抜管した。また、実験後の疼痛管理と感染予防として、非麻薬性鎮痛薬のブプレノルフィン(レペタン注, 大塚製薬, 東京)0.02mg/kg を筋肉内投与、非ステロイド系抗炎症薬のロベナコキシブ(オンシオール 2%注射液, エランコジャパン, 東京) 2 mg/kg を皮下投与、および抗生物質のセファゾリン(セファメジン  $\alpha$  注射用, アステラス製薬, 東京) 20 mg/kg を静脈内投与した。

表 2-2. 被検薬の投与経路と投与量

	投与経路		
	骨髄内 (IO)	末梢静脈 (PIV)	中心静脈 (CIV)
生理食塩水	1ml		
エピネフリン	0.001mg/kg 0.002mg/kg 0.004mg/kg	0.002mg/kg	0.002mg/kg
バソプレシン	0.04 単位/kg 0.08 単位/kg 0.16 単位/kg	0.16 単位/kg	0.16 単位/kg

#### 2.2.4 統計学的分析

投与経路の違いが及ぼす被検薬の作用への影響を検討するため、IO経路、PIV経路、または CIV 経路で投与したエピネフリン 0.002mg/kg およびバソプレシン 0.16 単位/kg における被検薬投与前後のデータを用いて統計学的に比較した。また、IO 経路における被検薬の用量依存性の作用を確認するため、IO 経路で投与した生理食塩液、エピネフリン (0.001, 0.002, 0.004mg/kg)、およびバソプレシン (0.04, 0.08, 0.16 単位/kg) における被検薬投与前後のデータを用いて統計学的に比較した。

具体的には、体温、心拍数、MABP、PETCO<sub>2</sub>、および SpO<sub>2</sub> の被検薬投与後に変化を認めた項目について、重複測定-二元配置分散分析を用いて、投与経路間における被検

薬投与後の変化の差を分析した。また、被検薬投与後に変化を認めた項目の最高値または最低値、および最高値または最低値を示すまでに要した時間(最大効果時間)について、一元配置分散分析および多重比較検定 (Tukey-Kramer 法) を用いて、投与経路間における差を分析した。加えて、被検薬投与後に変化を認めた項目のベースライン値と最高値または最低値について、正規性の有無に応じて Student の t 検定または Mann-Whitney の U 検定のいずれかを用いて比較した。いずれの統計学的分析においても、 $P < 0.05$  で有意差ありとした。

## 2.3 成績

### 2.3.1 セボフルラン MAC 測定

表 3 に各供試犬のセボフルラン MAC および各投与経路での被検薬投与実験で用いた ETSEV (1.3MAC) を要約した。

表 2-3. 各供試犬のセボフルラン MAC および 1.3MAC

供試犬 No.	セボフルラン MAC (%)	1.3MAC (%)
No. 1	2.05	2.67
No. 2	2.00	2.60
No. 3	1.92	2.50
No. 4	2.35	3.06
No. 5	2.13	2.77
No. 6	2.57	3.34
平均値 [SD]	2.17 [0.24]	2.82 [0.32]

SD : 標準偏差

### 2.3.2 投与経路による被検薬投与後の変化の比較

いずれの被検薬も PIV、CIV、および IO 経路での投与後において、体温は設定した目標値の範囲 (37.0~38.0℃)、SpO<sub>2</sub> はほぼ 100% で推移し、被検薬の投与による変化は認められなかった。一方、心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> では、被検薬投与後に明らかな変化を認めた。図 2-2a~c にエピネフリン投与後の心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> の変化、図 2-2d~f にバソプレシン投与後の心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> の変化を投与経路別に示した。加えて、表 4 に心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> のベースライン値、エピネフリンまたはバソプレシン投与後の最高値または最低値、および最大効果発現時間を投与経路別に要約した。

エピネフリン投与では、心拍数 ( $P<0.001$ )、MABP ( $P<0.001$ )、および PETCO<sub>2</sub> ( $P<0.001$ ) の投与後の変化について投与経路間に有意な差を認めた。バソプレシン投与では、心拍数 ( $P<0.001$ )、MABP ( $P<0.001$ )、および PETCO<sub>2</sub> ( $P=0.002$ ) の投与後の変化について投与経路間に有意な差を認めた。これらの被検薬投与後の各項目の変化に関して交互作用は認められなかった。

エピネフリン投与後の心拍数は IO 経路で 150 回/分程度に増加したが (図 2-2a)、その変化には他の投与経路との間に有意な差はなく、最高値ならびに最大効果発現時

間にも有意な差は認められなかった（表 2-4）。心拍数の最高値は、ベースライン値と比較して PIV および IO 経路で有意な増加（ $P=0.049$  および  $P=0.002$ ）を認めたが、CIV 経路では有意な変化は認められなかった（表 2-4）。エピネフリン投与後の MABP はすべての投与経路で 180mmHg 程度まで増加したが（図 2-2b）、最大効果発現時間は IO 経路で PIV および CIV 経路に比べて 15 秒程度有意に遅延した（ $P<0.01$  および  $P<0.05$ , 表 4）。MABP の最高値は、ベースライン値と比較して PIV、CIV、および IO 経路のすべての投与経路で有意な増加を認めた（ $P<0.001$ ,  $P=0.004$  および  $P<0.001$ , 表 2-4）。 $PETCO_2$  は、すべての投与経路でエピネフリン投与後に 55mmHg 程度まで同様に増加した（図 2c, 表 2-4）。 $PETCO_2$  の最高値は、ベースライン値と比較して PIV、CIV、および IO 経路のすべての投与経路で有意な増加を認めた（ $P<0.001$ ,  $P=0.001$  および  $P=0.003$ , 表 2-4）。

バソプレシン投与後の心拍数は、PIV および CIV 経路で投与直後に低下した後に一時回復して再び低下したが、IO 経路では投与直後に一過性にわずかに増加した後に徐々に低下した（図 2-2d）。心拍数は、すべての投与経路において最終的に 75 回/分程度まで低下したが、IO 経路における最大効果発現時間は CIV 経路に比べて 60 秒程度有意に遅延した（ $P<0.05$ , 表 2-4）。心拍数の最低値は、ベースライン値と比較して PIV、CIV、および IO 経路のすべての投与経路で有意な差を認めた（ $P=0.001$ ,  $P=0.005$  および  $P=0.004$ , 表 2-4）。MABP はバソプレシン投与直後に一過性に増加して低下した後に、再び徐々に 110~120mmHg 程度まで回復した（図 2e）。MABP の最初の増加ピークに達した時間とその値は、PIV 経路で 30 秒[SD 6]と 117mmHg[SD 6]、CIV 経路で 37 秒[SD 5]と 107mmHg[SD 16]、および IO 経路で 45 秒[SD 12]と 121mmHg[SD 19]であり、IO 経路で PIV 経路比べて 10 秒程度有意に遅延した（ $P<0.05$ , 表 4）。 $PETCO_2$  は、すべての投与経路においてバソプレシン投与後に 30mmHg 程度まで低下したが（図 2-2f）、最大効果発現時間は IO 経路で PIV および CIV 経路に比較して有意に遅延した（いずれも  $P<0.05$ , 表 4）。 $PETCO_2$  の最低値は、ベースライン値と比較して PIV、CIV および IO 経路のすべての投与経路で有意な差を認めた（ $P<0.001$ ,  $P=0.005$  および  $P=0.014$ , 表 2-4）。

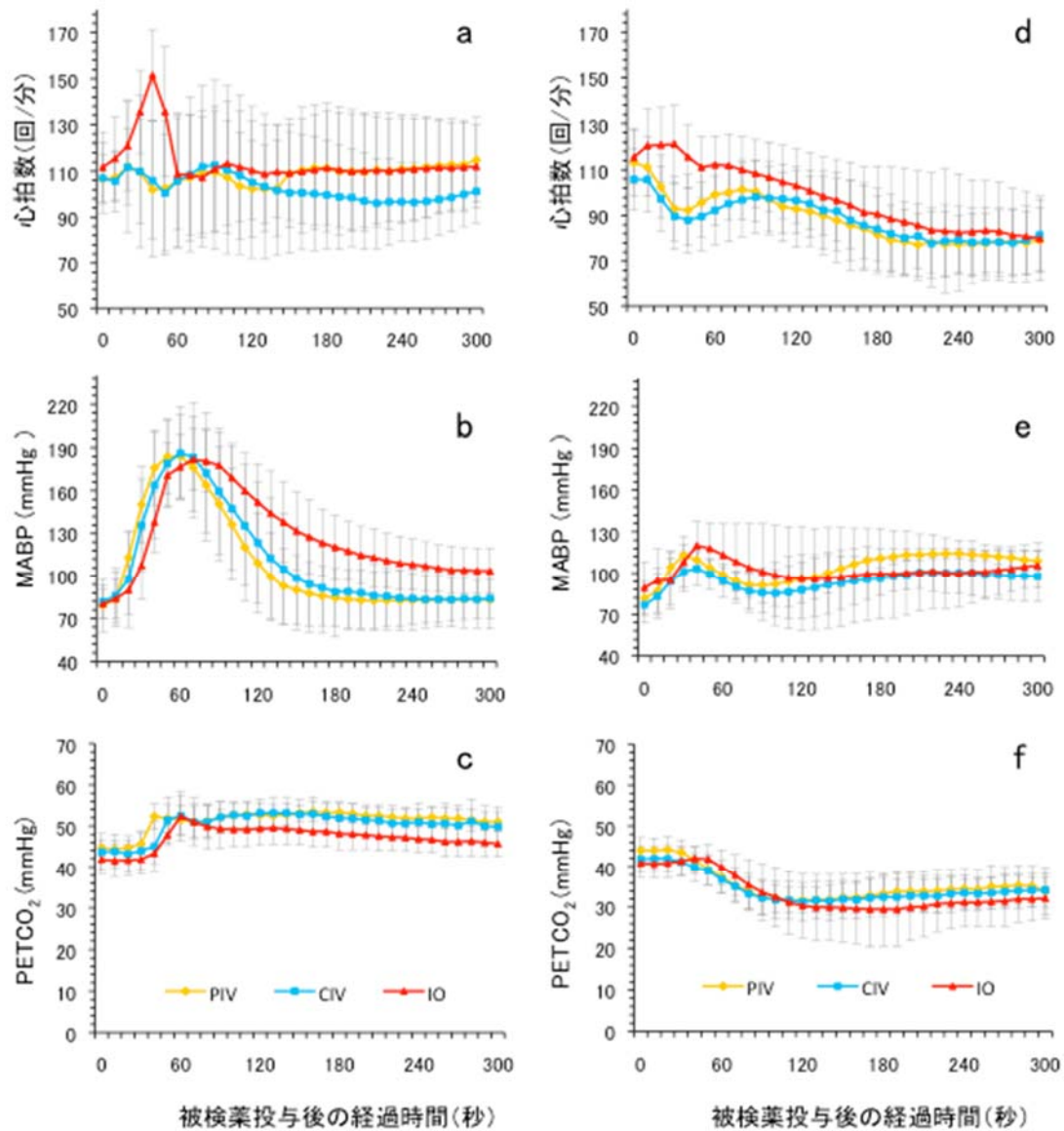


図 2-2. 投与経路による被検薬投与後の心拍数、平均動脈血圧 (MABP)、および終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>) の変化の比較

エピネフリン 0.002mg/kg 投与後の心拍数 (a)、MABP (b)、および PETCO<sub>2</sub> (c)、バソプレシン 0.16 単位/kg 投与後の心拍数 (d)、MABP (e)、および PETCO<sub>2</sub> (f) の投与後 300 秒間の変化を示した。プロットは供試犬 6 頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。PIV：末梢静脈投与経路、CIV：中心静脈投与経路、IO：骨髄内投与経路。



表 2-4. 投与経路別の心拍数、平均動脈血圧（MABP）、および終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>）のベースライン値ならびに各被検薬投与後の最高値/最低値、および最大効果発現時間

被検薬と投与経路	ベースライン値	最高値/最低値	最大効果発現時間 (秒)
心拍数（回/分）			
エピネフリン			
PIV 投与	106 [SD 10]	133 [SD 27] <sup>b</sup>	78 [SD 73]
CIV 投与	107 [SD 15]	131 [SD 30]	46 [SD 41]
IO 投与	111 [SD 15]	154 [SD 43] <sup>bb</sup>	43 [SD 5]
バソプレシン			
PIV 投与	113 [SD 14]	75 [SD 13] <sup>bb</sup>	210 [SD 25]
CIV 投与	105 [SD 13]	76 [SD 14] <sup>bb</sup>	197 [SD 74]
IO 投与	115 [SD 11]	77 [SD 22] <sup>bb</sup>	276 [SD 25] <sup>†</sup>
MABP（mmHg）			
エピネフリン			
PIV 投与	79 [SD 18]	187 [SD 26] <sup>bb</sup>	53 [SD 5]
CIV 投与	70 [SD 11]	187 [SD 34] <sup>bb</sup>	63 [SD 5]
IO 投与	80 [SD 10]	183 [SD 22] <sup>bb</sup>	77 [SD 8] <sup>**, †</sup>
バソプレシン			
PIV 投与	81 [SD 12]	117 [SD 6] <sup>bb</sup>	30 [SD 6]
CIV 投与	76 [SD 12]	107 [SD 15] <sup>bb</sup>	37 [SD 5]
IO 投与	89 [SD 18]	121 [SD 19] <sup>b</sup>	45 [SD 12] <sup>*</sup>
PETCO <sub>2</sub> （mmHg）			
エピネフリン			
PIV 投与	44 [SD 1]	55 [SD 3] <sup>bb</sup>	103 [SD 55]
CIV 投与	43 [SD 4]	55 [SD 4] <sup>bb</sup>	137 [SD 92]
IO 投与	39 [SD 5]	53 [SD 6] <sup>bb</sup>	73 [SD 42]
バソプレシン			
PIV 投与	44 [SD 3]	31 [SD 3] <sup>bb</sup>	100 [SD 10]
CIV 投与	41 [SD 3]	31 [SD 4] <sup>bb</sup>	98 [SD 18]
IO 投与	40 [SD 3]	28 [SD 8] <sup>bb</sup>	173 [SD 63] <sup>*, †</sup>

数値は供試犬 6 頭の平均値[標準偏差（SD）]で示した。PIV：末梢静脈投与経路、CIV：中心静脈投与経路、IO：骨髄内投与経路。PIV 投与との有意差：\* $P<0.05$  および\*\* $P<0.01$ 。CIV 投与との有意差：† $P<0.05$  および†† $P<0.01$ 。ベースライン値との有意差：<sup>b</sup> $P<0.05$  および<sup>bb</sup> $P<0.01$ 。

### 2.3.3 IO 投与経路による被検薬投与後の用量存性の変化

いずれの被検薬の投与後には、体温は設定した目標値の範囲（37.0～38.0℃）、SpO<sub>2</sub> はほぼ 100%で推移し、被検薬の IO による変化は認められなかった。一方、心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> には被検薬投与後に明らかな変化を認めた。図 2-3a～c にエピネフリン IO 後の心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> の変化、図 2-3d～f にバソプレシン IO 後の心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> の変化を示した。また、図 2-3a～f には生理食塩液 1mL

I0 後の心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> の変化も同時に示した。加えて、表 4 に心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> のベースライン値、各投与量でのエピネフリンまたはバソプレシン I0 後の最高値または最低値、および最大効果発現時間を要約した。

エピネフリン I0 後の心拍数は、すべての投与量で投与直後に一過性に 150～160 回/分程度まで同様に上昇し(図 2-3a)、投与量間の最大値と最大効果発現時間に差はなかった(表 2-5)。エピネフリン 0.001mg/kg、0.002mg/kg、および 0.004mg/kg I0 後の心拍数の最高値は、ベースライン値と比較して有意に増加した(それぞれ  $P=0.002$ ,  $P=0.002$ , および  $P<0.001$ , 表 2-5)。MABP はエピネフリンの用量依存性に 160～200mmHg まで上昇し(図 2-3b)、その最大値にはエピネフリン 0.001mg/kg と 0.004mg/kg の間に有意な差を認めた( $P=0.026$ , 表 2-5)。エピネフリン 0.001mg/kg、0.002mg/kg、および 0.004mg/kg I0 後の MABP の最高値は、ベースライン値と比較して有意に増加した(それぞれ  $P<0.01$ ,  $P<0.01$ , および  $P<0.01$ , 表 2-5)。PETCO<sub>2</sub> もエピネフリン I0 後にすべての投与量で 50mmHg 程度まで同様に上昇し(図 2-3c)、投与量間の最大値ならびに最大効果発現時間に差は認められなかった(表 4)。エピネフリン 0.001mg/kg、0.002mg/kg、および 0.004mg/kg I0 後の PETCO<sub>2</sub> の最高値は、ベースライン値と比較して有意に増加した(順に  $P<0.001$ ,  $P=0.005$ , および  $P<0.001$ , 表 2-5)。

バソプレシン I0 後には、心拍数が投与直後に一過性に 120 回/分程度まで増加した後に徐々に用量依存性に減少し(図 2-3d)、その最低値にはバソプレシン 0.04 単位/kg と 0.16 単位/kg の間に有意な差を認めた( $P=0.041$ , 表 2-5)。心拍数は、バソプレシン 0.16 単位/kg I0 後の最低値のみにベースライン値と比較して有意な差を認めた( $P=0.004$ , 表 2-5)。MABP は、バソプレシン I0 後に 120mmHg まで増加した(図 2-3e)。バソプレシン I0 後の MABP の最大値には投与量間に有意な差は認められなかったが、最大効果発現時間は 0.16 単位/kg で 0.04 単位/kg より有意に短かった( $P=0.022$ , 表 2-5)。バソプレシン 0.04 単位/kg、0.08 単位/kg、および 0.16 単位/kg I0 後の MABP の最高値は、ベースライン値と比較して有意に増加した(それぞれ  $P=0.002$ ,  $P<0.001$ , および  $P=0.014$ , 表 2-5)。PETCO<sub>2</sub> は、バソプレシン I0 後に用量依存性に低下し、170～200 秒に最低値を示し(図 2f)、その最低値にはバソプレシン 0.04 単位/kg と 0.16 単位/kg の間に有意な差を認めた( $P=0.047$ , 表 2-5)。バソプレシン 0.04 単位/kg、0.08 単位/kg、および 0.16 単位/kg I0 後の PETCO<sub>2</sub> の最低値は、ベースライン値と比較して有意に減少した(順に  $P=0.043$ ,  $P=0.045$ , および  $P=0.008$ , 表

2-5)。

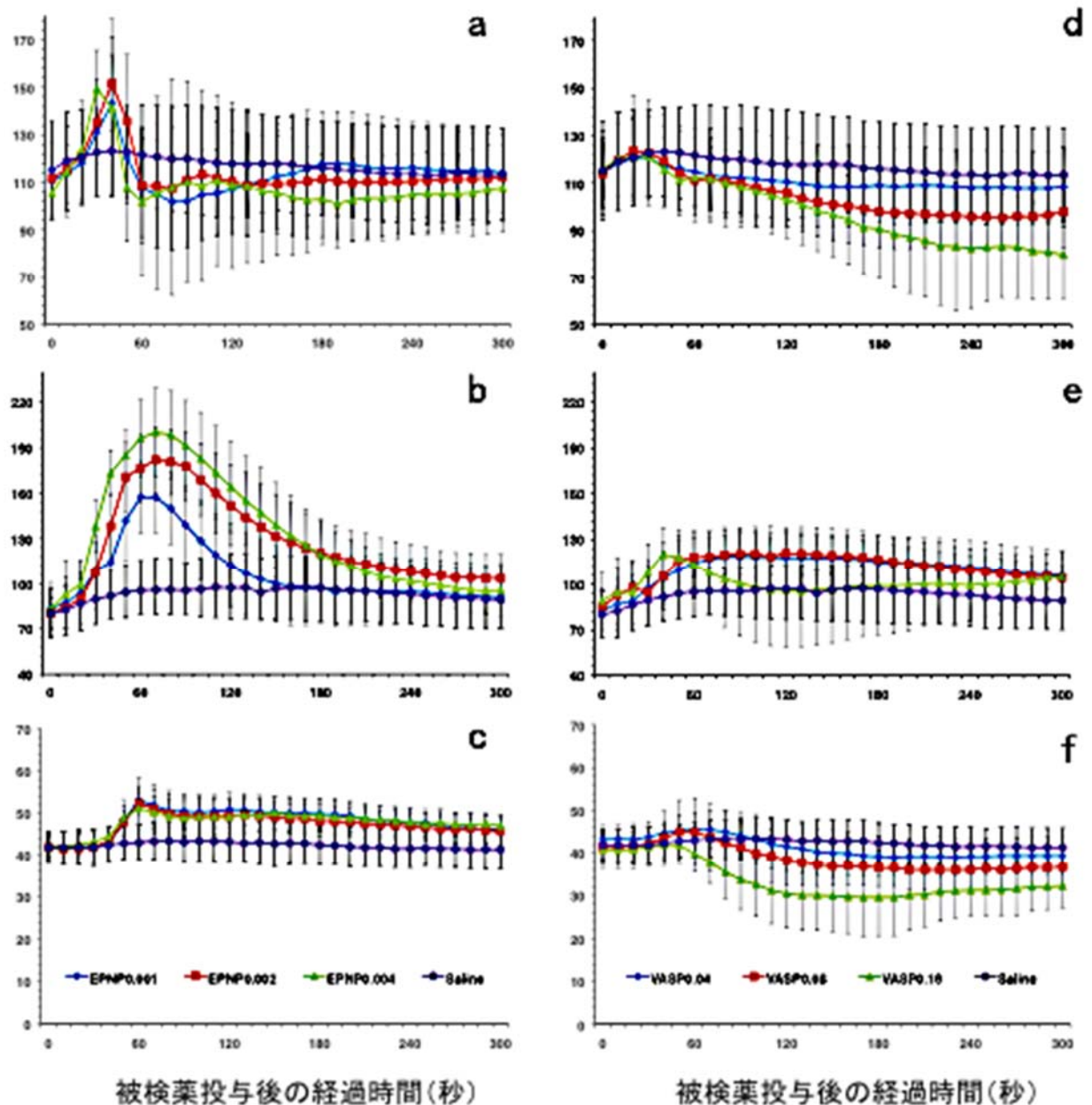


図 2-3. 被検薬骨髄内投与後の心拍数、平均動脈血圧 (MABP)、および  
終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>) の変化

エピネフリン (EPNP) 0.001~0.004mg/kg 投与後および生理食塩液 1mL の心拍数 (a)、MABP (b)、および PETCO<sub>2</sub> (c)、バソプレシン (VASP) 0.04~0.16 単位/kg および生理食塩液 1mL 投与後の心拍数 (d)、MABP (e)、および PETCO<sub>2</sub> (f) の投与後 300 秒間の変化を示した。プロットは供試犬 6 頭の平均値を示す。

表 2-5. 骨髄内投与経路を用いたエピネフリンとバソプレシンの投与後の心拍数、平均動脈血圧 (MABP)、および終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>) のベースライン値ならびに被検薬骨髄内投与後の最高値/最低値、および最大効果発現時間

被検薬と投与量	ベースライン値	最高値/最低値	最大効果発現時間 (秒)
心拍数 (回/分)			
エピネフリン			
0.001 mg/kg	111 [SD 10]	146 [SD 17] <sup>bb</sup>	37 [SD 5]
0.002 mg/kg	112 [SD 15]	154 [SD 19] <sup>bb</sup>	43 [SD 5]
0.004 mg/kg	106 [SD 10]	166 [SD 42] <sup>bb</sup>	42 [SD19]
バソプレシン			
0.04 単位/kg	115 [SD 15]	106 [SD 16]	212 [SD 99]
0.08 単位/kg	114 [SD 18]	95 [SD 14]	242 [SD 24]
0.16 単位/kg	116 [SD 12]	77 [SD 23] <sup>†bb</sup>	270 [SD 26]
MABP (mmHg)			
エピネフリン			
0.001 mg/kg	83 [SD 14]	158 [SD 23] <sup>bb</sup>	65 [SD 5]
0.002 mg/kg	80 [SD 10]	183 [SD 22] <sup>bb</sup>	77 [SD 8]
0.004 mg/kg	83 [SD 18]	202 [SD 29] <sup>bb*</sup>	79 [SD 14]
バソプレシン			
0.04 単位/kg	83 [SD 13]	124 [SD 20] <sup>bb</sup>	115 [SD 57]
0.08 単位/kg	86 [SD 12]	124 [SD 13] <sup>bb</sup>	80 [SD 32]
0.16 単位/kg	89 [SD 19]	122 [SD 19] <sup>b</sup>	45 [SD 12] <sup>†</sup>
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)			
エピネフリン			
0.001 mg/kg	42 [SD 4]	53 [SD 3] <sup>bb</sup>	60
0.002 mg/kg	42 [SD 3]	53 [SD 6] <sup>bb</sup>	52 [SD 6]
0.004 mg/kg	42 [SD 3]	52 [SD 4] <sup>bb</sup>	75 [SD 33]
バソプレシン			
0.04 単位/kg	43 [SD 2]	38 [SD 5] <sup>b</sup>	178 [SD 35]
0.08 単位/kg	42 [SD 5]	35 [SD 4] <sup>b</sup>	200 [SD 29]
0.16 単位/kg	41 [SD 3]	29 [SD 9] <sup>†bb</sup>	173 [SD 63]

数値は供試犬 6 頭の平均値[標準偏差 (SD)]で示した。エピネフリン 0.001mg/kg との有意差：\* $P<0.05$ 。バソプレシン 0.04 単位/kg との有意差：† $P<0.05$ 。ベースライン値との有意差：<sup>b</sup> $P<0.05$  および <sup>bb</sup> $P<0.01$ 。

## 2.4 考 察

本研究の結果における各被検薬投与後の MABP の変化を基に考えると、犬の CPR においてエピネフリンとバソプレシンに求められる血管収縮作用は、今回検討した 3 つの投与経路で投与した際に発現する作用の強さは同等であるが、I0 経路での作用発現は IV 経路 (PIV と CIV 経路) に比べて 10～15 秒程度遅れることが明らかになった。また、セボフルラン麻酔下の犬に I0 経路でエピネフリンを投与することによってその投与直後に用量依存性の顕著な MABP 増加ならびに用量に依存しない心拍数と PETCO<sub>2</sub> の増加を認め、I0 経路でバソプレシンを投与することによって MABP の軽度増加と徐々に進行する用量依存性の心拍数と PETCO<sub>2</sub> の低下を認めた。犬において、I0 経路は、投与した緊急薬の作用発現が遅れる可能性に注意が必要であるものの、緊急薬の投与経路として有効な手段であると考えられた。

Burgert ら[10]は、豚の CPA モデルを用いた研究において、CPR 時の胸骨または脛骨を介した I0 経路と PIV 経路によるエピネフリン投与の作用を比較し、PIV 経路では脛骨 I0 経路に比べてエピネフリン投与後の最大血中エピネフリン濃度到達時間が有意に短く、最大血中エピネフリン濃度も胸骨 I0 経路および脛骨 I0 経路に比べて PIV 経路ではそれぞれ 2.86 倍および 5.87 倍に達することを報告している。また、Hoskins ら[34]による豚の CPA モデルを用いた研究では、胸部圧迫中に CIV 経路、胸骨 I0 経路、および脛骨 I0 経路からエピネフリンを投与した場合、その最大血中エピネフリン濃度到達時間は CIV 経路と胸骨 I0 経路に差はなく、胸骨 I0 経路に比べて脛骨 I0 経路で遅延することが示されている。また、Fulkerson ら[21]は、豚の CPA モデルを用いた研究において、CPR 中にバソプレシンを投与した場合、PIV 経路に比較して、脛骨 I0 経路では最大血中バソプレシン濃度到達時間が延長し、最大血中バソプレシン濃度も低値を示す傾向があったと報告している。本研究では、エピネフリンおよびバソプレシンの血中濃度を測定していないが、エピネフリンおよびバソプレシン投与後の MABP の変化所見はこれらの報告[10, 21, 59]に一致していた。しかしながら、本研究では、CPA モデルではなく、全身麻酔下で心拍出量が維持されている犬にエピネフリンまたはバソプレシンを投与しており、CPA における胸部圧迫では、正常な心拍出量の 25～30% の血流しか得ることができないとされている[20, 56]。したがって、実際に CPA を示す犬の CPR に脛骨 I0 経路を利用する際には、PIV 経路および CIV 経路に比べてエピネフリンおよびバソプレシンの作用発現の遅れが生じる可能性があ

ることに注意を払う必要がある。

本研究では、BLS の妨げにならずに行えることを想定し、脛骨 IO 経路のみを選択した。しかしながら、豚 CPA モデルを用いた研究において、最大血中エピネフリン濃度到達時間は胸骨 IO 経路に比べて脛骨 IO 経路で遅延することが示されており [10, 34]、IO 経路を確保する際は胸骨や上腕骨といったより心臓に近い骨を用いることが望ましいとされている [9]。犬の CPR において IO 経路を設置するための最適部位に関しては、今後さらなる研究が必要である。

本研究では、IO 経路ではエピネフリン投与直後に心拍数と MABP の顕著な増加を認めたが、2 つの IV 経路では IO 経路と同程度に MABP が増加したものの、心拍数の増加は軽度であり、CIV 経路では統計学的に有意な変化さえ認められなかった。一方、すべての投与経路において、エピネフリン投与後に PETCO<sub>2</sub> の増加を認めた。加えて、IO 経路でのエピネフリン投与では、心拍数と PETCO<sub>2</sub> の上昇を認め、MABP は用量依存性に上昇した。血圧を決定する因子は心拍出量と全身血管抵抗であり、心拍出量の決定因子は心拍数と 1 回拍出量である [66]。また、血圧、心拍出量、心拍数、および 1 回拍出量には、以下の関係がある [66]。

$$\text{血 圧} = \text{心拍出量} \times \text{全身血管抵抗}$$

$$\text{心拍出量} = \text{心拍数} \times \text{1 回拍出量}$$

$$\text{1 回拍出量} = \text{前負荷} \times \text{心拡張性} \times \text{心収縮性} \div \text{後負荷 (全身血管抵抗)}$$

換気条件が一定であれば、PETCO<sub>2</sub> の変化は心拍出量の変化と相関することが示されており、PETCO<sub>2</sub> は心拍出量の指標として利用できる [36]。事実、RECOVER 臨床ガイドラインでは、PETCO<sub>2</sub> は心拍出量の指標として有用であり、CPR 中に PETCO<sub>2</sub> をモニタリングすることが強く推奨されている [20]。エピネフリンは、CPR において  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体を介した血管収縮作用を目的に使用されているが、 $\alpha$ -および  $\beta$ -アドレナリン受容体の両方に共通に作動することから同時に  $\beta$ -アドレナリン受容体に作用して心拍数および心収縮力を増加させる [51, 60]。したがって、エピネフリン投与後にはすべての投与経路において、これらの  $\alpha$ -および  $\beta$ -アドレナリン受容体の刺激を介した作用が同時に発生したと考えられる。本研究で認められたエピネフリン投与後の PETCO<sub>2</sub> の増加は、エピネフリンの  $\beta$ -アドレナリン受容体作用による心拍数と心収縮力の増加によってもたらされた心拍出量の増大を反映していると推測される。また、

MABP の上昇は、エピネフリンの  $\beta$ -アドレナリン受容体作用によってもたらされた心拍出量の増大と  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体を介した血管収縮による血圧上昇を反映したものと推測される。

しかし、前述のように、2 つの IV 経路では IO 経路において認められた顕著な心拍数の増加は認められず、CIV 経路においては統計学的に有意な変化も認められなかった。また、エピネフリンの半減期は 3~5 分間[59]とされているにもかかわらず、エピネフリン投与後 60 秒以降はすべての投与経路において心拍数が低下していた。生体では、急激な血圧上昇に対して、圧受容器反射を介した迷走神経性緊張によって心拍数が低下する代償反応を示す[51]。圧受容器反射はイソフルラン全身麻酔下でも温存される[41]。本研究では、1.3MAC のセボフルラン濃度で麻酔維持した犬にエピネフリンを投与したことから、エピネフリン投与直後の血圧上昇に対する圧受容器反射で心拍数の低下が引き起こされたものと推測される。とくに、2 つの IV 経路では、IO 経路に比較して速やかに血圧上昇が発現しており、エピネフリンが急速に全身へ分布し、圧受容器反射が急激に生じたものと推測され、その結果、エピネフリン投与後の心拍数増加が抑制されたものと考えられる。

バソプレシンは、末梢血管のバソプレシン<sub>1</sub>受容体に作用して強力な血管収縮を起こす[51]。全身麻酔下の健常犬にバソプレシンを 0.1 単位/kg/分で持続静脈内投与すると、心拍出量と心拍数の低下、MABP、全身血管抵抗、および肺血管抵抗係数の増加が認められることが報告されている[46]。バソプレシン投与後には、すべての経路において MABP がバソプレシン投与直後に一過性に上昇したが、心拍数は 2 つの IV 経路におい MABP の上昇に一致して一過性に低下し、IO 経路ではわずかに増加した。その後、いずれの投与経路においても心拍数および PETCO<sub>2</sub> は時間経過とともに低下した。したがって、2 つの IV 経路で投与されたバソプレシンは急速に全身に分布して血管収縮と血圧上昇を引き起こし、その結果、圧受容器反射により心拍数が低下したと考えられる[46]。一方、IO 経路で投与されたバソプレシンの全身分布は 2 つの IV 経路より緩慢であったことから、圧受容器反射による初期の心拍数減少は認められなかったと推測される。これらのバソプレシン投与後の初期変化の後には、バソプレシンによる血管収縮の継続によって 1 回拍出量が低下し、加えて心拍数も時間経過とともに徐々に低下したことから、心拍出量は低下し、これを反映して PETCO<sub>2</sub> が低下したものと推測される。MABP は、心拍出量が低下したものの、血管収縮の継続によって低下には至らなかったものと推測される。



また、I0 経路でのバソプレシン投与では、MABP の軽度増加と徐々に進行する用量依存性の心拍数と PETCO<sub>2</sub> の低下を認め、MABP の変化にはバソプレシンの投与量間で差があった。前述のように、バソプレシン投与後には血管収縮によって引き起こされた血圧上昇が圧受容器反射を引き起こして心拍数が低下し、続いてバソプレシンによる血管収縮の継続によって 1 回拍出量が低下することで心拍出量は低下し、これを反映して PETCO<sub>2</sub> が低下したと推測される。I0 経路でのバソプレシン 0.04 および 0.08 単位/kg 投与では、心拍出量が低下したものの、血管収縮の継続によって MABP は軽度増加したままで推移したと推測される。一方、バソプレシン 0.16 単位/kg では、心拍数と PETCO<sub>2</sub> が 0.04 単位/kg 投与の場合よりも有意に低下しており、用量依存性の強い血管収縮によって 1 回拍出量が顕著に低下し、さらに心拍数も低下したことから、心拍出量がより低下し、MABP は投与初期に一過性に軽度増加したが、その後は時間経過とともに低下したものと推測される。

CPR において、エピネフリンとバソプレシンは心静止の際に冠血管に適切な灌流圧を発生させるための血管収縮薬として用いられている[20]。しかし、前述のように、エピネフリンは  $\alpha$ -および  $\beta$ -アドレナリン受容体に共通に作動して血管収縮と同時に心拍数と心収縮力を増加させることから、CPR では心筋の酸素消費量を増大させることによって心筋虚血を悪化させる欠点がある[8]。一方、バソプレシンの血管収縮作用は V<sub>1</sub> 受容体を介したものであり、心筋の酸素消費量を増大させる変力作用や変時作用は生じない[20, 46]。本研究においても同様の所見を認めたことから、犬に I0 経路でエピネフリンを投与する際にも、IV 経路と同様の注意が必要であることが確認された。

以上のことから、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム”を用いた I0 経路で発現するエピネフリンとバソプレシンの作用の強さは IV 経路とほぼ同等であり、用量依存性の血管収縮を得られることが明らかになった。I0 経路は、エピネフリンとバソプレシンの作用発現が遅れる可能性に注意を払う必要があるが、犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待される。

## 2.5 小 括

犬猫の心肺蘇生に使用されるエピネフリンとバソプレシンを“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を用いた骨髄内経路で投与した際の心血管系作用を末梢静脈および中心静脈経路と比較した。セボフルラン MAC を予め測定したビーグル犬 6 頭（年齢 2 歳，雌雄各 3 頭，体重 10.2～11.1kg）を用い、ベクロニウム投与による調節呼吸下でセボフルラン 1.3MAC で麻酔維持し、右橈側皮静脈に 22G カテーテル（PIV 経路）、左橈側皮静脈から 23G 末梢静脈挿入式中心静脈カテーテル（CIV 経路）、右脛骨粗面に 15G 骨髄穿刺針を設置した（IO 経路）。各供試犬において、IO 経路よりエピネフリン 0.001、0.002、0.004 mg/kg、バソプレシン 0.04、0.08、0.16 単位/kg、および生理食塩液 1mL、PIV および CIV 経路よりエピネフリン 0.002 mg/kg およびバソプレシン 0.16 単位/kg を投与し、体温、心拍数、MABP、PETCO<sub>2</sub>、および SpO<sub>2</sub> の変化を観察した。

すべての供試犬において、体温は目標値の範囲（37.0～38.0℃）、SpO<sub>2</sub> はほぼ 100% で推移し、被検薬の投与による変化は認められなかった。エピネフリン投与後には、心拍数、MABP、および PETCO<sub>2</sub> が増加したが、MABP の最大効果発現時間は IO 経路で PIV および CIV 経路に比べて 15 秒程度有意に遅延した（ $P<0.01$  および  $P<0.05$ ）。バソプレシン投与後には、心拍数および PETCO<sub>2</sub> の低下と MABP の軽度上昇を認めたが、MABP の最初の増加ピークは IO 経路で PIV 経路より 10 秒程度有意に遅延した（ $P<0.05$ ）。

IO 経路では、エピネフリン投与直後に投与量に関係なく心拍数が 150～160 回/分、PETCO<sub>2</sub> が 50mmHg 程度まで上昇した。一方、MABP はエピネフリンの用量依存性に 160～200mmHg まで上昇し、0.001mg/kg と 0.004mg/kg の間に有意差を認めた（ $P=0.026$ ）。バソプレシン投与直後には、心拍数が 120 回/分程度まで増加し、その後に徐々に減少して 0.04 単位/kg と 0.16 単位/kg の間に有意差を認めた（ $P=0.041$ ）。MABP は 120mmHg 程度まで増加したが、最大効果発現時間は 0.16 単位/kg で 0.04 単位/kg より有意に短かった（ $P=0.022$ ）。PETCO<sub>2</sub> はバソプレシンの用量依存性に低下して 170～200 秒に最低値を示し、その最低値には 0.04 単位/kg と 0.16 単位/kg の間に有意差を認めた（ $P=0.047$ ）。

以上のことから、IO 経路は犬の心肺蘇生における緊急薬の投与経路として有効な手段であることが明らかになった。IO 経路は IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待される。

### 第三章

#### 夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療と その後の集中治療継続の試み

##### 3.1. 小 緒

わが国の獣医療では、長らく、夜間救急治療の診療体制構築が課題となっていたが、主要都市では夜間の救急診療に対応する“夜間動物病院”が設立され、犬猫の救命救急治療も積極的に行われるようになってきている。札幌市では、2006年5月に設立された札幌夜間動物病院が夜間診療を提供しており、その継続治療は一次診療施設である主治医に引き継いでいる。夜間診療の対象となる症例は夕方以降に様態が急変して受診する 경우가多く、小型犬に多発する僧帽弁閉鎖不全症に起因する重症の心原性肺水腫はその典型的な症例である。

犬の心原性肺水腫の重症例では、陽圧換気による呼吸管理の有用性が示されており[17]、札幌夜間動物病院ではこのような症例に対して積極的に陽圧換気による人工呼吸を実施している。加えて、第一章で示したように、RECOVER 臨床ガイドラインを取り入れることで犬猫の心肺蘇生の治療成績を大きく改善することができた[39]。心肺停止や重症の心原性肺水腫などでは、マンパワーが要求される高度な集中治療が必要となるが、現在の日本の獣医療では高度な集中治療を提供できる一次診療施設は一般的ではない。札幌夜間動物病院で集中治療を開始した症例においても、主治医で集中治療を継続することは困難な場合が多く、飼主の要望に応えるためにも集中治療の継続は解決策を検討すべき大きな課題となっている。

本学附属動物病院（現動物医療センター，RGU-AMC）は、2004年4月に現在の施設に移転し、二次診療施設としての役割を担ってきた。集中治療については麻酔科が担当し、学生の臨床教育の一環として24時間対応できる診療体制を構築してきた。2016年4月には集中治療科が設置され、同様に集中治療の診療体制を構築している。札幌夜間動物病院では、心肺停止や重症の心原性肺水腫などで集中治療の継続が必要な症例に対して、2014年5月よりRGU-AMC 麻酔科/集中治療科と連携して集中治療を継続する試みを開始した。本章では、この夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによる治療成績を検討した。

### 3.2 材料および方法

#### 3.2.1 対象動物

2014 年 5 月～2017 年 9 月に札幌夜間動物病院にて重症心原性肺水腫の急性期治療として陽圧換気による集中治療を開始した犬 12 頭を RGU-AMC に搬送し、集中治療を継続した（表 3-1）。このうち 3 頭（PCA-1～3）は、重症心原性肺水腫に起因する CPA に陥り、札幌夜間動物病院にて CPR を実施した後に集中治療へ移行した。残りの 9 頭（CPE-1～9）では、呼吸困難と喀血を伴う重症心原性肺水腫に対する急性期治療として陽圧換気による集中治療を開始した。PCA-1～3 の CPR は、RECOVER 臨床ガイドライン[20]に従って実施した。

表 3-1. 集中治療を実施した重症心原性肺水腫の犬 12 頭

症例番号	犬 種	年 齢	性 別	体 重
PCA-1	ミニチュアダックス	13 歳 4 ヶ月	雄	5.5 kg
PCA-2	チワワ	12 歳 8 ヶ月	雌	2.5 kg
PCA-3	雑種	13 歳	避妊雌	1.9 kg
CPE-1	ウェルシュコーギー	10 歳 7 ヶ月	去勢雄	11.5 kg
CPE-2	シェットランドシープドッグ	15 歳 4 ヶ月	避妊雌	9.2 kg
CPE-3	マルチーズ	11 歳 8 ヶ月	避妊雌	3.6 kg
CPE-4	チワワ	12 歳 6 ヶ月	避妊雌	3.3 kg
CPE-5	雑種	10 歳 5 ヶ月	避妊雌	5.0 kg
CPE-6	チワワ	13 歳 5 ヶ月	雌	2.7 kg
CPE-7	パピヨン	12 歳 5 ヶ月	雌	3.3 kg
CPE-8	チワワ	10 歳 6 ヶ月	避妊雌	2.7 kg
CPE-9	チワワ	7 歳	雌	3.2 kg

#### 3.2.2 札幌夜間動物病院と RGU-AMC 集中治療科の連携による集中治療

札幌夜間動物病院と RGU-AMC 集中治療科では、2016 年 5 月に連携初期の重症心原性肺水腫 3 症例（PCA-2, CPE-3, CPE-4）において集中治療の転帰と治療経過を検討協議し、「集中治療科対応マニュアル（心原性肺水腫編）」を作成した（資料 3-1）。以降の症例（PCA-3, CPE-5～9）に関しては、この対応マニュアルに従って、以下に示す概要で札幌夜間動物病院と RGU-AMC 集中治療科の連携による集中治療を実施した。

### 3.2.2.1 札幌夜間動物病院からの搬送

札幌夜間動物病院は札幌市の中心街、本学附属動物医療センターは札幌市東側に接する江別市に位置し、両診療施設間には約 18km の距離があるため自動車での移動には約 50 分間を要した。札幌夜間動物病院では、午前 8:00 を目処に集中治療の離脱または継続の必要性を検討し、集中治療継続が必要で飼主が治療継続を求めた症例のうち主治医による受入れが困難な場合について本学附属動物医療センター集中治療科へ搬送することとし、症例担当獣医師が本学附属動物医療センター集中治療科教員に集中治療受入れを要請した（午前 7:30 頃）。症例の搬送は、札幌夜間動物病院獣医師 1-2 名および動物看護師 1-2 名が担当し、朝の出勤ラッシュの時間帯を回避するため 9:00 頃に札幌夜間動物病院を出発した。搬送中には、症例をプロポフォール<sup>®</sup>の持続静脈内投与（CRI）とベクロニウムの静脈内投与（IV）で鎮静不動化し、100%酸素（FiO<sub>2</sub> 1.0）吸入下でアンビューバッグを用いて用手人工呼吸を実施した。この間、バッテリー可動式の生体情報モニターを用い、観血的動脈血圧、ECG、PETCO<sub>2</sub>、および SpO<sub>2</sub> をモニタリングし、陽性変力薬や利尿薬等の治療薬をバッテリー可動式のシリンジポンプを用いて投与した。本学附属動物医療センター到着後（10:00 頃）には、肺の精査を目的に胸部 CT 検査を実施した。続いて、集中治療室に症例を搬入して人工呼吸器や患者生体情報モニター等の機器を入れ替え、呼吸循環機能の安定化を図り、集中治療の受入れを完了した（11:00 頃）。この間、飼主、札幌夜間動物病院獣医師、および本学附属動物医療センター集中治療科教員で治療方針等を確認した。

### 3.2.3 重症心原性肺水腫に対する集中治療

症例をプロポフォール 0.2mg/kg/分 CRI およびロクロニウム 0.5mg/kg/時間 CRI で鎮静不動化し、陽圧換気は従圧式調節換気および呼気終末陽圧（PEEP）用いた。また、観血的動脈血圧、尿量、心電図、体温、陽圧換気の状態（換気回数、最大気道内圧[PIP]、1 回換気量[TV]、分時換気量、吸気：呼気時間比[I:E]）、PETCO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>、動脈血血液ガス分析、エコー検査等の呼吸循環モニタリングを実施し、RECOVER 臨床ガイドライン [D6] の PCA 治療アルゴリズムに従って、呼吸循環機能の至適化と中枢神経系保護を実施した。薬剤治療には、静脈内輸液に加え、強心薬、血管収縮薬、利尿剤などの各種薬剤を状況に応じて投与した。これらの薬物の IV 投与体積と尿量を Microsoft Excel で作成したシートに入力して水分出入りを随時確認するとともに、1 日 1 回体重を測定した。これらの集中治療は、交代制で集中治療科教員/研修医 1-2 名および伴侶動物医療学分野所属学生 2 名の診療チームを編成し、24 時間体制で実施した。

### 3.2.2.2 呼吸循環管理

循環管理では MABP 70-100mmHg を目標に循環治療薬を投与した。呼吸管理では人工呼吸器の設定条件を、TV 最小 8mL/kg、換気回数 15 回/分（最大 30 回/分）、I:E=1:2、PIP 10~20cmH<sub>2</sub>O、PEEP 3~5cmH<sub>2</sub>O（上限 10cmH<sub>2</sub>O）として、動脈血二酸化炭素分圧（PaCO<sub>2</sub>）40~50mmHg を目標値として換気条件を調節した。また、酸素化係数（P/F 比=PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>） $\geq 350$  を維持できていれば、段階的に FiO<sub>2</sub> を低下し、最終的に FiO<sub>2</sub> 0.4 とした。さらに、FiO<sub>2</sub> 0.4 で P/F 比 $\geq 350$  を維持できていれば PEEP 0cmH<sub>2</sub>O とした。

### 3.2.2.3 陽圧換気からの離脱（ウィーニング）

ウィーニングは以下の 5 つの基準を満たした時点で開始した：1) 喉頭浮腫がない、2) 呼吸不全の原因が改善している、3) 十分な酸素化が維持されている（FiO<sub>2</sub> 0.4 および PEEP 0cmH<sub>2</sub>O で P/F 比 $>300$ 、pHa $\geq 7.25$ ）、4) 循環が安定して尿量が確保されている（ドパミン 5 $\mu$ g/kg/分、ドブタミン 5 $\mu$ g/kg/分、ノルアドレナリン 0.05 $\mu$ g/kg/分等の低用量の循環治療薬の投与は許容する）、5) 脳死ではない（対光反射、瞳孔反射がある）。ウィーニングでは、まず、ロクロニウムを停止し、30 分後にスガマデクス 4mg/kg を IV 投与して筋弛緩薬を拮抗し、自発呼吸の再開に合わせて陽圧換気の回数を徐々に減らし、最終的に自発呼吸とした。自発呼吸で 30 分間 SpO<sub>2</sub> $\geq 95\%$  を維持できていれば血液ガス分析を行い、以下の 4 条件を満たしていればプロポフォールを停止し、喉頭反射が回復した時点で抜管した：1) FiO<sub>2</sub> 0.4 で PaO<sub>2</sub> $\geq 120$ mmHg、P/F 比 $\geq 300$ 、および PaCO<sub>2</sub> $< 55$ mmHg、2) 対光反射、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射がある、3) 異常呼吸パターン（努力性呼吸、奇異性呼吸、腹式呼吸）がない、4) 全身状態が安定している（体温 37-39℃、重篤な電解質異常/貧血/体液過剰がない）。

### 3.2.3 統計学的分析

RGU-AMC への搬送直前と搬送直後に動脈血の血液ガス分析を実施した症例における搬送直前および搬送直後の P/F 比、生存退院した症例と安楽死となった症例の陽圧換気の継続時間（陽圧換気実施時間）を Mann-Whitney の U 検定を用いて統計学的に比較し、 $P < 0.05$  で有意差があるとした。

## 資料 3-1 集中治療科対応マニュアル（心原性肺水腫編）



2016/5/28 ver. ITO-ISHIKAWA-ENDO

## 集中治療科対応マニュアル：心原性肺水腫編

札幌夜間動物病院から受入要請のあった「心原性肺水腫」による心肺静止後治療症例の集中治療について、症例の受入から人工呼吸離脱までの治療対応の原則を示す（敬称略）。

**1. 札幌夜間動物病院での心肺蘇生と初期対応**

- 1) "RECOVER"ガイドラインに準拠して心肺蘇生を実施
- 2) 鎮静不動化：プロポフォール、ベクロニウム、フェンタニル、その他
- 3) 調節呼吸：PCV+PEEP（搬入時にはアンビューバッグでの IPPV で PEEP なし）
- 4) 薬物治療：循環管理（ピモベンダン、ドパミン）、利尿（フロセミド）、抗生物質投与、抗血栓療法（フラグミン 100 単位/kg 皮下投与）、その他
- 5) 大腿動脈または中足動脈にカテーテル留置（観血的血圧測定、動脈血血液ガス分析）
- 6) Peripheral inserted central venous catheter (PICC) の留置
- 7) 末梢静脈カテーテル、尿道カテーテル、経鼻カテーテルの設置
- 8) 検査：胸部 X 線検査、心肺エコー検査、血液検査、血清生化学検査、動脈血血液ガス分析、その他

**2. 受け入れ準備（当日6:00～10:00）**

- 1) 受け入れ要請を山下が受け、集中治療科の獣医師全員（教員、研修医、大学院生）にメールで連絡する
- 2) 9:30 までに集中治療科教員（山下、佐野、伊藤）は対応できる人員（大学院生、学生）を確認把握する
- 3) 10:00 までに集中治療室（ICU）をセッティングする（ICU ベッド、人工呼吸器、モニタリング機器他）
- 4) 初期対応チーム（集中治療科教員、研修医、大学院生、学生 2 名）は症例到着まで ICU で待機

**3. 症例の受入（10:00～10:30）**

- 1) 症例到着後、初期対応チームは症例を ICU へ搬送し、山下が飼主を受付に案内する
- 2) 症例の体重を測定し、ICU ベッドに移動する（伏臥保定）
- 3) 症例を ICU の人工呼吸器に繋げ、低血圧でないことを確認して調節呼吸を開始（初期設定：PCV, FiO<sub>2</sub> 1.0, 換気回数 15 回/分, I:E = 1:2, PIP および PEEP は札幌夜間動物病院での設定とする）
- 4) 低血圧の場合には、PEEP なしで上記の調節呼吸を開始し、循環の薬物治療を優先する
- 5) 鎮静不動化（初期設定：プロポフォール 0.2mg/kg/分 & ロクロニウム 0.5mg/kg/時間 CRI, 猫要検討）、薬物治療（初期設定：搬入時の札幌夜間動物病院の設定）を ICU 機器に交換する
- 6) モニタリング機器を ICU 設置機器に交換：心電図（ECG, DS-7200）、血圧測定（DS-7200 or PiCCO2）、終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>, DS-7200 or NICO）、経皮的酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>, Radical-7）、自家製尿量測定装置（50mL 注射筒、三方活栓、エクステンションチューブ、空気針、18G 注射針）
- 7) ICU 記録の開始：MSWORD“集中治療タイムテーブル”および EXCEL“水分出入り”（by 集中治療科教員）、“手書き”麻酔記録/集中治療記録（by 学生）

#### 4. 受入時ミーティング：症例の病態の把握および治療方針の決定（10:30～11:00, ICU）

- 1) 初期対応チームおよび川瀬は、症例受入完了時点で、身体検査、聴診（心音と肺音）、心肺エコー検査、動脈血血液ガス分析を実施し、受入直後の病態を確認把握する
- 2) 札幌夜間動物病院での検査所見（心肺エコー、胸部 X 線、血液検査、血清生化学検査など）および追加検査（CT 検査等）の必要性の確認（追加検査の必要があればこの時点で画像診断科に予約を入れる）
- 3) 初期対応チームおよび川瀬は、症例の治療方針を決定確認する（この時点で“薬用量表”を記入）

#### 5. 飼主の面会とインフォームドコンセント（11:00～11:30）

- 1) 症例の治療方針を決定確認したところで、受付を済ませた飼主を ICU へ入室させる
- 2) 山下と川瀬で、飼主に今後の治療方針および費用に関して説明する
- 3) 飼主の治療に対する意向、次回の面会希望（予定時間など）を確認し、面会を終了する

#### 6. 初期安定化（10:30～）

- 1) 症例受入の際に低血圧を認めた場合には、循環の薬物治療を追加実施して血圧回復を図り、血圧が回復した時点で PEEP（初期設定：札幌夜間動物病院での設定）を開始する
- 2) 飼主が面会を終えた時点で、以下のいずれかの血管確保が必要であればそれを実施する
- 3) 血管確保（①および②は必須、③または④のどちらかを実施し中心静脈圧測定にも流用する）
  - ① 末梢静脈：PICC と反対側の橈側皮静脈で実施し、ボラスでの薬物投与に利用する
    - \* 使用しない場合は、12 時間毎にヘパリン加生理食塩液でフラッシュする
    - \* フラッシュ時に抵抗がある場合には、フラッシュ＋心エコーで閉塞を確認し、静脈炎や閉塞が疑われる場合には抜去する
  - ② 末梢動脈：左右いずれかの足背動脈で実施し、低血圧で困難なら切皮して股動脈にアプローチする
    - \* 股動脈を確保した場合は、血圧上昇後に足背動脈に再アプローチする
    - \* 圧トランスデューサーと血圧測定ラインは新品を使用する
    - \* 加圧バッグにはヘパリン加生理食塩液（100 単位/mL）を用い、遮光する
    - \* 血液ガス分析用の動脈血検体の採取は 1 回 0.4mL とする
  - ③ PICC：左右いずれかの前腕（橈側皮静脈）もしくは後肢（外側伏在静脈）より留置する
  - ④ 中心静脈カテーテル（CVC）：左右いずれかの頸静脈より留置する
    - \* PICC および CVC の皮膚刺入部にはテガダームやアイオバンを貼付する
- 4) 薬剤の投薬ルート：循環治療および鎮静不動化のため薬物は PICC または CVC で CRI 投与し、他の薬物は末梢静脈のカテーテルで投与する。各薬剤ラインはテープで色分けする（札幌夜間と共通にする）
- 5) 尿道カテーテル設置と尿量測定：自家製尿量測定装置（50mL 注射筒、三方活栓、エクステンションチューブ、空気針、18G 注射針）を用いた半閉鎖式ドレナージシステムで尿量を測定する。ドレナージシステムの 50mL 注射筒は症例より低く、床より高く設置する
- 6) 血管ラインや尿道ラインを管理操作する際には手袋を着用し、徹底的に汚染を回避する
- 7) 初期安定化後（12:00～）に受入時ミーティングで必要と判断した追加検査を実施する



## 7. 継続治療チームの編成

- 1) 初期安定化後には、継続治療チーム（集中治療科教員 1 名，研修医 or 大学院生 1 名，1 症例に学生 2 名）を編成して人工呼吸離脱まで集中治療を継続する
- 2) 獣医師の分担：8:00～20:00 山下，研修医 or 大学院生 1 名  
20:00～2:00 佐野，研修医 or 大学院生 1 名  
2:00～8:00 伊藤，研修医 or 大学院生 1 名
- 3) 学生の分担：8:00～22:00 麻酔科学生（獣医麻酔学ユニット，動物集中管理研究室）  
22:00～8:00 伴侶動物医療学分野専修教育 “Twenty-four” 当番学生

## 8. 継続治療ミーティング（8:00 および 17:00, ICU）

- 1) 症例の治療方針は，受入時ミーティングおよび継続治療ミーティングで協議する
- 2) 継続治療ミーティングには，集中治療科教員，研修医，および大学院生が参加し，学生は任意とする
- 3) 継続治療ミーティングの内容：前回のミーティングからの症例の経過の報告，鎮静不動化および薬物治療に用いている薬剤投与量の確認，体液出納のチェック，問題点の確認と共有，治療方針の確認と共有，必要な検査やウィーニング時期についての相談など
- 4) “Twenty-four” 当番学生とのミーティング（18:00～）では，直前の継続治療ミーティングでの協議内容を集中治療科教員が学生に伝える

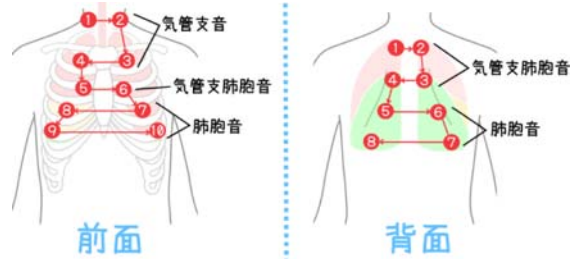
## 9. モニタリング

- 1) 以下のタイミングで症例のモニタリングを実施し，MSWORD“イベント”および EXCEL“水分出入り”および“手書き”麻酔記録/集中治療記録に記録する
  - ① 輸液ラインおよび輸液量：1 時間毎にチェックする
  - ② 尿量および尿比重：1 時間毎に測定記録する
  - ③ 口腔内チェック：4 時間毎（7:00，11:00，15:00，19:00，23:00，3:00）に実施する
  - ④ 心肺の聴診：症例受入時，1 日 3 回（7:00，15:00，23:00），ウィーニング開始時に実施する
  - ⑤ 心肺エコー：症例受入時，1 日 3 回（7:00，15:00，23:00），ウィーニング開始時に実施する
  - ⑥ 体重：症例受入時，1 日 2 回（7:00 および 17:00），治療終了時に測定記録する
  - ⑦ 加圧バッグ/ヘパリン添加生理食塩液の重さ：症例受入時，1 日 1 回（7:00），治療終了時に記録する
  - ⑧ 動脈血血液ガス分析：症例受入時，人工呼吸の設定変更時，ウィーニング時に実施する
  - ⑨ 一般血液検査&一般スクリーニング：症例受入時（必要に応じて），1 日 1 回（9:00）
  - ⑩ 呼吸循環パラメーター：症例受入～初期の安定化では 5 分毎に麻酔記録に記録する。継続治療への移行後には 30 分毎に集中治療記録に記載する
- 2) MSWORD“集中治療タイムテーブル”および EXCEL“水分出入り”は，集中治療科教員が PC に随時入力保存する。教員交代時には，入力保存したファイルを次の担当者にメール添付で配信する
- 3) “手書き”麻酔記録/集中治療記録は学生が記録する

#### 10. 心肺聴診

- 1) 気管支音, 気管支肺胞音, 肺胞音を聴診する

- ① 気管支→胸郭前部→胸郭中間部→胸郭後部の順に, 左右背腹で聴診する
- ② 気管支音の聴診では, 気管チューブのカフの空気を抜いて実施する



#### 11. 症例の看護ケア

- 1) 口腔内ケア: 心肺聴診および心肺エコーに合わせて 1 日 3 回実施する (手袋着用)
  - ① 口腔内吸引: 毎回, 滅菌済吸引チューブを用いて実施する
  - ② 口腔内を 0.05% クロロヘキシジンで清拭する
- 2) 気管吸引: 口腔内ケア終了後に定期的に実施するとともに (1 日 3 回), 呼吸音の異常あるいは換気や酸素化の異常 (PIP 上昇, TV や SpO<sub>2</sub> の低下) を認めた場合にも実施する (手袋着用)
  - ① 毎回, 滅菌済吸引チューブを用い, 吸引圧は -20kPa に設定する
  - ② 吸引チューブの挿入長: 気管チューブ先端から 2-3cm 出る程度にする
  - ③ 操作時間: 1 回 3 秒間を 3 サイクル実施する (長くて 10-15 秒間とする)
 

\* 分泌物過多の場合には, 症例を逆さまにして気道内分泌物を排出することも考慮する
- 3) 目のケア: 体重測定とともに, 症例受入時, 1 日 2 回 (7:00 および 17:00) エコリシン眼軟膏を点眼し, 必要に応じて回数を増やす
- 4) 体位変換: 基本は伏臥とするが, 肺エコーにて腹側下部の肺水腫が強い場合には一時的に仰臥位とする
- 5) マッサージ: 血管ラインに影響が出ない程度に実施する
- 6) 気管チューブ: カフ位置を 1 日 2 回 (7:00 および 19:00) 変更し, 気管チューブは 2 日毎に交換する

#### 12. 鎮静不動化

- 1) 犬の鎮静不動化では, プロポフォール 0.2mg/kg/分 & ロクロニウム 0.5mg/kg/時間 CRI を基本とし, 不意な体動を認めた場合にはロクロニウム 0.5mg/kg IV で対応する。卵または大豆にアレルギーがありプロポフォールを使用できない犬の鎮静不動化には, アルファキサロン 3mg/kg/時間 & ロクロニウム 0.5mg/kg/時間 CRI をその候補とする
  - ① 2% プロポフォール 30mL と エスラック 2.5mL の混合液を 0.65mL/kg/時間 CRI で投与する
  - ② アルファキサン 15mL と エスラック 2.5mL の混合液を 0.35mL/kg/時間 CRI で投与する
- 2) 猫の鎮静不動化では, アルファキサロン 5mg/kg/時間 & ロクロニウム 0.5mg/kg/時間 CRI をその候補とする。不意な体動を認めた場合にはロクロニウム 0.5mg/kg IV で対応する。
  - ① アルファキサン 25mL と エスラック 2.5mL の混合液を 0.55mL/kg/時間 CRI で投与する

### 13. 人工呼吸

- 1) 設定条件: PCV, 最小 TV 8mL/kg, 換気回数 15 回/分 (最大 30 回/分), I:E = 1:2, PIP 10~20cmH<sub>2</sub>O, PEEP 3~5cmH<sub>2</sub>O (上限 10cmH<sub>2</sub>O)
- 2) FiO<sub>2</sub> の漸減: 症例受入～初期安定化は FiO<sub>2</sub> 1.0 とし, その後 P/F 比 $\geq$ 350 を基準として以下の手順で FiO<sub>2</sub> 0.4 まで下げていく。P/F 比<350 の場合には人工呼吸の設定を変更せず呼吸管理と薬物治療を継続し, 設定変更後に SpO<sub>2</sub>>95% を維持できない場合には変更前の設定に戻す。
  - ① 初期安定化: IPPV+PEEP 5cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 1.0 で呼吸管理し, 安定化達成時に動脈血血液ガス分析
  - ② P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+PEEP 5cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 0.8 とし, 1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ③ P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+PEEP 5cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 0.6 とし, 1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ④ P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+PEEP 5cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 0.5 とし, 1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ⑤ P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+PEEP 5cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 0.4 とし, 1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ⑥ P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+PEEP 3cmH<sub>2</sub>O+FiO<sub>2</sub> 0.4 とし, 1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ⑦ P/F 比 $\geq$ 350 であれば IPPV+ZEEP+FiO<sub>2</sub> 0.4 とする

### 14. ウィーニング

- 1) ウィーニングの開始は 18:00 までに決定し, 夜間 (22:00~8:00) は原則実施しない
- 2) 人工呼吸の設定を前項の⑦に変更して 1 時間経過したところで動脈血血液ガス分析を実施する
- 3) 以下の 4 つの基準を確認し, ウィーニングを開始する
  - ① 呼吸不全の原因が改善している
  - ② 十分な酸素化状態にある (IPPV+ZEEP+FiO<sub>2</sub> 0.4 で P/F 比>300, pH $\geq$ 7.25)
  - ③ 循環状態が安定し尿量が確保されている (ドパミン 5 $\mu$ g/kg/分, ドブタミン 5 $\mu$ g/kg/分, またはノルアドレナリン 0.05 $\mu$ g/kg/分など低用量の循環治療薬の投与は許容する)
  - ④ 脳死ではない (対光反射, 瞳孔反射がある)
- 4) 自発呼吸トライアル: 喉頭の浮腫がないことを確認し, 以下の手順で実施する
  - ① 2%プロポフォール-ロクロニウム混合液の投与を中止し, 2%プロポフォールのみの投与に変更する
  - ② ロクロニウム投与中止後 30 分目にスガマデックス 4mg/kg IV を投与し, 筋弛緩を拮抗する
  - ③ 自発呼吸運動の再開に合わせて人工呼吸の換気回数を 15 回/分→6 回/分→0 回/分と変更する
  - ④ 呼吸回路をジャクソンリースに変更する (FiO<sub>2</sub> 0.4)
  - ⑤ 30 分間 SpO<sub>2</sub>>95% を維持できていれば, 動脈血血液ガスを実施する
  - ⑥ 以下の基準を満たしていれば, プロポフォールの投与を中止する
    - \* FiO<sub>2</sub> 0.4 で PaO<sub>2</sub> $\geq$ 120mmHg (P/F 比 $\geq$ 300) および PaCO<sub>2</sub><55mmHg
    - \* 対光反射, 瞳孔反射, 眼瞼反射, 角膜反射がある
    - \* 異常な呼吸パターン (努力性呼吸, 奇異性呼吸, 腹式呼吸) を認めない
    - \* 全身状態が安定している (体温 37-39℃, 重篤な電解質異常/貧血/体液過剰がない)

- 5) 自発呼吸トライアルにおいて適切な酸素化が維持できない場合には、以下の手順で呼吸管理を継続する
- ①  $FiO_2$  0.6 に上げる
  - ② プロポフォール投与および薬物治療を継続し、CPAP を開始する (PEEP 5cmH<sub>2</sub>O)
  - ③ 30 分間  $SpO_2 > 95\%$  を維持できているようであれば、動脈血血液ガスを実施する
  - ④ P/F 比  $\geq 350$  であれば CPAP 5cmH<sub>2</sub>O +  $FiO_2$  0.4 とし、1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ⑤ P/F 比  $\geq 350$  であれば CPAP 3cmH<sub>2</sub>O +  $FiO_2$  0.4 とし、1 時間後に動脈血血液ガス分析
  - ⑥ P/F 比  $\geq 350$  であれば CPAP 0cmH<sub>2</sub>O +  $FiO_2$  0.4 とし、30 分間  $SpO_2 > 95\%$  を維持できていれば、動脈血血液ガス分析を実施する
  - ⑦ 前項⑥の基準を満たしていれば、プロポフォールの投与を中止する
    - \*  $FiO_2$  0.4 で  $PaO_2 \geq 120$ mmHg (P/F 比  $\geq 300$ ) および  $PaCO_2 < 55$ mmHg
    - \* 対光反射, 瞳孔反射, 眼瞼反射, 角膜反射がある
    - \* 異常な呼吸パターン (努力性呼吸, 奇異性呼吸, 腹式呼吸) を認めない
    - \* 全身状態が安定している (体温 37-39℃, 重篤な電解質異常/貧血/体液過剰がない)
- 6) 抜管後の対応: プロポフォール投与中止後に喉頭反射が回復したら抜管し、経鼻カテーテルで酸素 (50mL/kg/分) を供給する。抜管 30 分後および 120 分後に動脈血血液ガス分析を実施する

### 3.3 成績

各症例に実施した集中治療の概要を表 3-2 に要約した。すべての症例において心エコー検査で重度の僧帽弁閉鎖不全が確認された。札幌夜間動物病院から本学附属動物医療センターへの搬送中に死亡した症例はいなかった。また、搬送直前と搬送直後に動脈血の血液ガス分析を実施していた 6 頭（CPE-3, CPE-5～9）では、搬送直前および搬送直後の P/F 比は中央値 238（範囲 188～352）および中央値 298（範囲 101～432）、搬送直前および搬送直後の PaCO<sub>2</sub> は中央値 37mmHg（範囲 32～66mmHg）および中央値 43mmHg（範囲 20～63mmHg）であり、搬送前後で統計学的な有意差は認められなかった。

陽圧換気実施時間は中央値 49 時間（範囲 5～132 時間）であり、12 頭中 7 頭（58%）が生存退院した。生存退院した 7 頭の陽圧換気実施時間は中央値 39 時間（範囲 14～84 時間）、安楽死した 4 頭の陽圧換気実施時間は中央値 90 時間（範囲 42～132 時間）であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気実施時間が短い傾向を認めた（ $P=0.088$ ）。生存退院した 7 頭の入院期間は中央値 3 日間（範囲 2～5 日間）であった。

表 3-2. 重症心原性肺水腫の犬 12 頭に実施した集中治療の転帰

症例番号	転 帰	陽圧換気の 実施期間	退院までの 入院期間	治療経過
PCA-1	安楽死	42 時間	—	脳死と診断され安楽死
PCA-2	生存退院	33 時間	2 日間	15 時間目に P/F 比 $\geq 350$ 達成
PCA-3	死亡	5 時間	—	再度 CPA で死亡
CPE-1	生存退院	14 時間	4 日間	4 時間目にウィーニング失敗
CPE-2	安楽死	67 時間	—	肺機能の改善を得られず安楽死
CPE-3	安楽死	132 時間	—	二度ウィーニングに失敗し安楽死
CPE-4	生存退院	56 時間	3 日間	29 時間目に P/F 比 $\geq 350$ 達成
CPE-5	生存退院	39 時間	2 日間	14 時間目に P/F 比 $\geq 350$ 達成
CPE-6	生存退院	84 時間	5 日間	68 時間目に抜管したが、その後 CPA のため陽圧換気を再開
CPE-7	生存退院	33 時間	2 日間	3 時間目に P/F 比 $\geq 350$ 達成
CPE-8	安楽死	113 時間	—	肺機能の改善を得られず安楽死
CPE-9	生存退院	61 時間	4 日間	9 時間目に心停止を認めた

### 3.4 考 察

重症心原性肺水腫の犬 12 頭に 49 時間（中央値：範囲 5～132 時間）の陽圧換気を実施し、58%が生存退院した。犬猫では、米国大学附属教育動物病院において、うっ血性心不全による重症心原性肺水腫に対する急性期治療として陽圧換気を  $30.8 \pm 21.3$  時間（平均値  $\pm$  標準偏差）実施した症例の生存退院率は 62.5%であったと比較的良好な予後が報告されている[17]。今回検討した重症心原性肺水腫 12 症例の集中治療においても、ほぼ同等の生存退院率を達成することができた。

肺水腫とは肺の間質や肺胞またはその両方に組織間液が蓄積した状態であり、肺におけるガス交換の障害によって低酸素血症や高二酸化炭素血症が引き起こされる。肺水腫は、心疾患が原因で引き起こされる心原性肺水腫とそれ以外の原因で引き起こされる非心原性肺水腫に分類される。一般的に、心原性肺水腫は、僧帽弁閉鎖不全症や拡張型心筋症などによって生じるうっ血性心不全で認められる。心不全によってレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系および交感神経系の活性化が誘導され、血液量過剰と血管収縮が引き起こされる。これによって、肺毛細血管静水圧がリンパ管の排液機能を上回り、組織間液が気管支および血管周囲の間質に蓄積し、肺全体の間質に分布した後に肺胞内腔に溢れ出す。心原性肺水腫の多くの症例において、肺毛細血管静水圧が数ヶ月間の経過で徐々に上昇するが、僧帽弁の腱索断裂では急激に上昇することがある。うっ血性心不全で入院治療した犬猫の生存退院率は 56～80%であり[6, 23]、その予後と治療法は肺水腫の重症度に左右される。うっ血性心不全の肺水腫は、利尿薬、陽性変力薬、および血管拡張薬の投与と酸素吸入によって内科治療管理できることが多いが、重症心原性肺水腫の急性期治療では換気と酸素化の維持に陽圧換気が必要となる[3, 40]。心原性肺水腫の症例において、陽圧換気は、肺胞の再拡張、肺ガス交換の改善、呼吸仕事量の軽減、および後負荷の減少に役立つ[53]。前述のように、犬猫では、うっ血性心不全による重症心原性肺水腫に対する急性期治療として陽圧換気を実施した症例の生存退院率は 62.5%であったと報告されており[17]、陽圧換気による集中治療で比較的良好な予後が期待される。本研究においても同等の生存退院率を得られたことから、夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによって、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが示された。

陽圧換気からウィーニングそして抜管を達成するには、十分な自発呼吸および肺胞

のガス交換能力の改善が必要である[12, 49]。獣医療では、Bruchim ら[7]が、陽圧換気の生存予測因子として P/F 比 252 をカットオフ値として報告している。札幌夜間動物病院と RGU-AMC 集中治療科で検討協議して作成した「集中治療科対応マニュアル（心原性肺水腫編）」では、このカットオフ値を参考に生存退院をより確実なものにするために P/F 比  $\geq 350$  を陽圧換気条件の変更とウィーニングの開始の判断基準値、P/F 比  $> 300$  を自発呼吸管理への移行と麻酔回復と抜管の判断基準値とした。一方で、長時間の陽圧換気は、人工呼吸器関連肺炎、心拍出量の減少、急性腎臓傷害などの合併症を誘発する可能性があるため、陽圧換気時間を短縮させることが重要とされている[16, 18, 33]。本研究の症例の陽圧換気実施時間は既報[17]に比較して長く、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気実施時間が短い傾向を認めた。前述のように、「集中治療科対応マニュアル（心原性肺水腫編）」では生存退院をより確実なものにするために既報で示されているカットオフ値より高い P/F 比を判断基準値に採用した。このことが、本研究の症例における陽圧換気実施時間の延長に影響していた可能性がある。今後、症例を重ね、より合理的な陽圧換気の生存予測因子としての P/F 比のカットオフ値を確定する必要がある。

搬送前後の呼吸機能(P/F 比および  $\text{PaCO}_2$ )には有意な差は認められなかったことから、約 1 時間の搬送中に実施した用手的陽圧換気によっても肺機能を悪化させることなく、重症例の他施設への搬送が可能であることが示唆された。これは、搬送中にもバッテリー可動式の患者監視装置などの医療機器を用い、院内と同等レベルのモニタリングと治療を可能にしていたことで、搬送時のリスクを最小限に抑えることができたためと考えられる。バッテリー可動式の調節呼吸器を利用すれば、さらに長時間の搬送も可能になると期待され、連携する二つの診療施設間の距離はさらに延長できると考えられる。

重度呼吸不全症例に対する人工呼吸下集中治療は、長時間の監視だけでなく、呼吸循環の最適化を可能にする高度な医療技術が要求される。現在、札幌夜間動物病院では、単独で長時間にわたる陽圧換気を実施する獣医療体制の構築は困難であり、高度医療設備とマンパワーのある獣医系大学の附属動物診療施設と連携することによって初めて重症症例の救命が可能になる。日本国内の多くの夜間動物病院は、札幌夜間動物病院と同様の状況に直面している。今回検討した札幌夜間動物病院と RGU-AMC の連携による重症症例に対する集中治療継続システムは国内では初めての試みであり、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療

成績を得られることが明らかにした。

一方、わが国の獣医系大学は、獣医学教育モデル・コア・カリキュラムを策定し、獣医学共用試験に合格したスチューデントドクターが大学附属動物診療施設において参加型臨床実習を受講することが必須となっている。集中治療を適切に実施するためには、高度な医療機器と医療技術ならびに医療知識が必要となるが、マンパワーも重要な要素である。獣医系大学では、入学したすべての獣医学生（共用試験を合格したスチューデントドクター）に対して斉一教育として参加型臨床実習を実施するために、大学附属動物診療施設での臨床教育に多くの症例が必要となっている。言い換えれば、大学附属動物診療施設には多くのスチューデントドクターがマンパワーとして待機している。夜間動物病院、一次診療施設（主治医）、大学附属動物診療施設との連携のとれた地域医療体制は、獣医臨床教育、動物福祉、および獣医療の発展に大きく貢献することが期待される。とくに、夜間動物病院と大学附属動物診療施設との連携は、集中治療の治療成績向上に寄与することが期待されるだけでなく、犬猫の集中治療をスチューデントドクターの臨床教育に活用するための選択肢として考慮すべきである。



### 3.5 小 括

犬の重症心原性肺水腫の急性期治療では、陽圧換気による呼吸管理が有用であるが、マンパワーが要求される高度な集中治療の継続が必要であるが、現在の日本の獣医療では高度な集中治療を提供できる一次診療施設は一般的ではない。札幌夜間動物病院で集中治療を開始した症例においても、主治医で集中治療を継続することは困難な場合が多く、飼主の要望に応えるためにも集中治療の継続は解決策を検討すべき大きな課題となっている。これらの課題を解決すべく、2014年5月より札幌夜間動物病院とRGU-AMC 麻酔科/集中治療科では連携して集中治療を継続する試みを開始した。本章では、この夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによる治療成績を検討した。

2014年5月～2017年9月に札幌夜間動物病院で重症心原性肺水腫と診断され、急性期治療として陽圧換気による集中治療を実施した犬12頭をRGU-AMCに搬送し、集中治療を継続した。また、連携初期の重症心原性肺水腫3症例において集中治療の転帰と治療経過を検討協議し、「集中治療科対応マニュアル（心原性肺水腫編）」を作成し、この対応マニュアルに従って集中治療を実施した。集中治療での陽圧換気中は交代制で集中治療科教員/研修医1-2名および伴侶動物医療学分野所属学生2名の診療チームを編成し、24時間体制で実施した。

陽圧換気実施時間は中央値49時間（範囲5～132時間）であり、12頭中7頭（58%）が生存退院した。生存退院した7頭の陽圧換気時間中央値は39時間（範囲14～84時間）、安楽死した4頭の陽圧換気時間は中央値90時間（範囲42～132時間）であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気時間が短い傾向を認めた。生存退院した7頭の入院期間は中央値3日間（範囲2～5日間）であった。搬送直前および搬送直後のP/F比は中央値238（範囲188～352）および中央値298（範囲101～432）、 $\text{PaCO}_2$ は中央値37mmHg（範囲32～66mmHg）および中央値43mmHg（範囲20～63mmHg）であり、搬送前後で有意な差はなかった。

以上のことから、夜間診療施設と大学附属動物診療施設が連携することで、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが明らかとなった。この連携システムは、集中治療の治療成績の向上に寄与することが大きく期待される。

## 総 括

近年、獣医療の発展は目覚ましく、わが国の伴侶動物医療においても一次診療と二次診療の体制がほぼ確立され、日本各地で人医療に匹敵する高度な獣医療が展開されている。一方で、心肺停止（CPA）や重症の心原性肺水腫などの救命救急症例では、呼吸循環動態の至適化を目的とした集中治療が必要となる場合も多く、人工呼吸を用いた呼吸管理を含む高度な集中治療ではマンパワーが要求される。しかしながら、現在の日本の獣医療では、高度な集中治療を提供できる一次診療施設や救急医療施設は一般的ではない。また、犬猫の救命救急医療や重症例に対する集中治療についての臨床的検討は乏しく、世界的にもその治療成績は芳しくない状況が続いている。

獣医療では2012年6月に、“Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation”（RECOVER：獣医療における心肺蘇生[CPR]の再評価）と題した大規模な系統的文献調査による犬猫の科学的根拠に基づいて策定され、米国獣医救命救急治療専門医たちの合意を得た犬猫の CPR 臨床ガイドライン（RECOVER 臨床ガイドライン）が発表された。この RECOVER 臨床ガイドラインは、人医療における国際的な CPR 臨床ガイドラインと同様の手法で策定されており、犬猫の CPR の治療成績を大きく改善すると期待される。

CPR の最終目標は生存退院であり、そのためには自己心拍再開（ROSC）の達成と ROSC 達成後の集中治療の成功という二つの障壁を乗り越えなくてはならない。ROSC 達成率を高めるためにはできるだけ早く CPR を開始することが重要であり、生存退院率を高めるためには ROSC 達成後の集中治療（PCA 治療）が重要であると指摘されている。RECOVER 臨床ガイドラインにおいても、CPA の早期判断、一次救命処置（BLS：胸部圧迫と人工呼吸）の早期開始、適切な二次救命処置（ALS：モニタリングと薬物投与/除細動）、PCA 治療における呼吸循環機能の至適化と脳の保護治療の重要性が強調されている。とくに、ALS の際には BLS を継続しながら迅速に緊急薬の投与経路を確保することが求められ、末梢静脈が投与経路の第一選択として推奨されている。しかしながら、常に CPA 症例が静脈内（IV）カテーテルで血管確保されているとは限らず、BLS を継続しながら血管確保することが困難な場面も多い。末梢静脈に代わる緊急薬の代替投与経路としては、骨髄内投与（IO）が推奨されており、最近開発された“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を用いることで外科的カットダウンによる IV カテーテル設置と同等の成功率でより速やかに緊急薬の投与経路を確保できることが報告されている。わが国でも“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”が承認され、その販売が開始

されており、犬猫の CPR にも利用できる状況にある。

わが国の獣医療では、長らく、夜間救急治療の診療体制構築が課題となっていたが、主要都市では夜間の救急診療に対応する“夜間動物病院”が設立され、犬猫の救命救急治療も積極的に行われるようになってきている。札幌市では、2006 年 5 月に札幌夜間動物病院が設立され、年中無休で夜間診療を提供している。札幌夜間動物病院では、夜間治療の内容をその症例の主治医に報告し、翌日以降の治療は主治医で継続する。夜間診療の対象となる症例は夕方以降に様態が急変して受診する場合が多く、小型犬に多発する僧帽弁閉鎖不全症に起因する重症の心原性肺水腫は典型的な症例である。犬の心原性肺水腫の重症例では、陽圧換気による呼吸管理の有用性が示されており、札幌夜間動物病院ではこのような症例に対して積極的に陽圧換気による人工呼吸を実施している。加えて、年間 60 例程度来院する CPA 症例では、前述の RECOVER 臨床ガイドラインを取り入れることで犬猫の CPR の治療成績を大きく改善できると期待される。これらのことから、札幌夜間動物病院では集中治療を必要とする症例の増加が予想される。しかしながら、主治医において集中治療を継続することは困難な場合が多く、飼主の要望に応えるためにも集中治療の継続は解決策を検討すべき大きな課題となっている。

以上のことから、本研究では、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目指し、RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム”による I0 経路の応用、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続について検討した。第一章では、札幌夜間動物病院における犬 CPA 症例の CPR に RECOVER 臨床ガイドラインを導入し、その治療成績を RECOVER 臨床ガイドライン導入前の治療成績と比較検討した。第二章では、I0 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系への作用を末梢 IV (PIV) 経路および中心静脈内 (CIV) 経路を用いた場合と実験的に比較し、I0 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系機能に及ぼす用量依存性の影響を実験的に検討した。第三章では、PCA 治療と重症心原性肺水腫の犬臨床例を対象として札幌夜間動物病院と本大学附属動物医療センター集中治療科の連携による集中治療の継続を試み、その効果と有用性について検討した。

第一章では、札幌夜間動物病院で CPR を実施した犬 141 頭を対象に、従来の獣医学の手技に準じて CPR を実施した 68 頭と RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した 73 頭について、CPR 成績を回顧的に調査した。全体的な ROSC 達成率は、RECOVER

臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した症例で 43%であり、従来の CPR を実施した症例（ROSC 達成率 17%）より高く、RECOVER 臨床ガイドラインに従った CPR では ROSC 達成率の大幅な改善を得られた。しかしながら、生存退院率は 5%と人医療における CPR 症例の生存退院率と比較すると依然として低かった。獣医療において、CPR 症例の生存退院率を改善するためには、ROSC 達成後の集中治療（PCA 治療）として高度な集中治療を可能とする診療体制の構築、飼い主への CPR 教育、および BLS 継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が急務であると強く示唆された。

第二章では、実験犬 6 頭を用い、CPR に使用されるエピネフリンとバソプレシンについて、IO 経路で投与した際の心血管系作用を PIV および CIV 経路と比較した。各供試犬を予め決定したセボフルラン最小肺胞内濃度（MAC）の 1.3 倍（1.3MAC）で麻酔維持し、被検薬として IO 経路よりエピネフリン 0.001、0.002、0.004 mg/kg、バソプレシン 0.04、0.08、0.16 単位/kg、および生理食塩液 1mL、PIV および CIV 経路よりエピネフリン 0.002 mg/kg およびバソプレシン 0.16 単位/kg を投与し、呼吸循環パラメーターとして体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的平均動脈血圧（MABP）、終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>）、および経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の変化を 300 秒間観察した。各被検薬投与後の MABP の変化を基に考えると、エピネフリンとバソプレシンに求められる血管収縮作用は、今回検討した 3 つの投与経路で投与した際に発現する作用の強さは同等であるが、IO 経路での作用発現は PIV と CIV 経路に比べてわずかに遅延することが明らかになった。また、IO 経路では、エピネフリン投与直後には投与量に関係なく、心拍数が 150～160 回/分程度、PETCO<sub>2</sub> が 50mmHg 程度まで上昇したが、MABP はエピネフリンの用量依存性に 160～200mmHg まで上昇した。IO 経路でのバソプレシン投与直後には、心拍数が 120 回/分程度まで増加し、その後に用量依存性に徐々に減少した。MABP は 120mmHg 程度まで増加したが、最大効果発現時間は用量依存性に短かった。PETCO<sub>2</sub> はバソプレシンの用量依存性に低下した。以上のことから、IO 経路は作用発現が遅れる可能性に注意を払う必要があるが、IO 経路でエピネフリンまたはバソプレシンを投与することで用量依存性の血管収縮を得られると推測された。IO 経路は犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待される。

第三章では、札幌夜間動物病院で重症心原性肺水腫と診断され、本大学附属動物医療センター（RGU-AMC）に搬送し、集中治療を継続した犬 12 頭の治療成績を調査した。陽圧換気実施時間は中央値 49 時間（範囲 5～132 時間）、12 頭中 7 頭（58%）

が生存退院した。生存退院した 7 頭の陽圧換気時間中央値は 39 時間（範囲 14～84 時間）、安楽死した 4 頭の陽圧換気実施時間は中央値 90 時間（範囲 42～132 時間）であり、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気実施時間が短い傾向を認めた。生存退院した 7 頭の入院期間は中央値 3 日間（範囲 2～5 日間）であった。夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによって、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが示された。

以上の結果から、RECOVER 臨床ガイドライン導入によって犬の CPR における ROSC 達成率が大きく改善されること、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム”による I0 経路は犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待されること、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施との連携による集中治療の継続によって単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが明らかになった。RECOVER 臨床ガイドライン導入、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム”による I0 経路の応用、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施との連携による集中治療の継続システムの構築は、犬の救命救急治療における生存退院率の向上に寄与するものと期待される。

## 謝 辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、終始ご指導およびご校閲を賜りました酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 獣医麻酔学ユニット 山下和人教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文の作成において、終始適切なご指導ならびにご助言を賜りました、酪農学園大学 獣医学群 獣医保健看護学類 動物行動学ユニット 佐野忠士准教授、獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 伴侶動物外科学Ⅰユニット 上野博史教授、ならびに 生産動物医療学分野 生産動物外科学ユニット 鈴木一由教授に深く感謝いたします。

臨床例における研究に多大なるご協力をいただきました酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療分野 画像診断学ユニット 中出哲也教授、伴侶動物外科学Ⅱユニット 廉澤 剛教授ならびに遠藤能史講師、獣医麻酔学ユニット 三好健二郎講師に感謝いたしますとともに、伴侶動物外科学Ⅰユニット前教授 泉澤康晴先生に深謝いたします。また、実験動物の管理および実験の遂行にあたり快くご協力をいただきました獣医麻酔学ユニットの大学院生および学生をはじめとする伴侶動物医療分野の学生各位に心より感謝いたします。

## 引用文献

1. Allukian, A. R., Abelson, A. L., Babyak, J. and Rozanski, E. A. 2017. Comparison of time to obtain intraosseous versus jugular venous catheterization on canine cadavers. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **27**: in press
2. Ashton, A., McCluskey, A., Gwinnutt, C. L. and Keenan, A. M. 2002. Effect of rescuer fatigue on performance of continuous external chest compressions over 3 min. *Resuscitation* **55**: 151-155.
3. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V. and Stepien, R. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J. Vet. Intern. Med.* **23**: 1142–1150.
4. Bjørshol, C. A., Søreide, E., Torsteinbø, T. H., Lexow, K., Nilsen, O. B. and Sunde, K. 2008. Quality of chest compressions during 10min of single-rescuer basic life support with different compression: ventilation ratios in a manikin model. *Resuscitation* **77**: 95-100.
5. Boller, M., Fletcher, D. J., Brainard, B. M., Haskins, S., Hopper, K., Nadkarni, V. M., Morley, P. T., McMichael, M., Nishimura, R., Robben, J. H., Rozanski, E., Rudloff, E., Rush, J., Shih, A., Smarick, S. and Tello, L. H. 2016. Utstein-style guidelines on uniform reporting of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. A RECOVER statement. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* **26**: 11-34.
6. Brady, C. A., Hughes, D. and Drobatz, K. J. 2004. Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **14**: 177–182.
7. Bruchim, Y., Aroch, I., Sisso, A., Kushnir, Y., Epstein, A., Kelmer, E. and Segev, G. 2014. A retrospective study of positive pressure ventilation in 58 dogs: indications, prognostic factors and outcome. *J. Small Anim. Pract.* **55**: 314-319.
8. Buckley, G. J., Rozanski, E. A. and Rush, J. E. 2011. Randomized blinded comparison of epinephrine and vasopressin for treatment of naturally occurring cardiopulmonary arrest in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **25**: 1334-1340.
9. Burgert, J. M., Austin, P. N. and Johnson, A. 2014. An evidence-based review of epinephrine administered via the intraosseous route in animal models of cardiac arrest. *Mil. Med.* **179**: 99-104.

10. Burgert, J. M., Gegel, B. T., Loughren, M., Ceremuga T, Desai M, Schlicher.M, O'Sullivan J, Lewis P, Johnson D. 2012. Comparison of tibial intraosseous, sternal intraosseous, and intravenous routes of administration on pharmacokinetics of epinephrine during cardiac arrest: a pilot study. *A. A. N. A. J.* **80** (4 Suppl.): S6–10.
11. Chi, C. H., Tsou, J. Y. and Su, F. C. 2010. Effects of compression-to-ventilation ratio on compression force and rescuer fatigue during cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Emerg. Med.* **28**: 1016-1023.
12. Clare, M., Hopper, K. 2005. Mechanical ventilation: ventilator settings, patient management, and nursing care. *Comp. Cont. Edu. Pract. Vet.* **27**: 256-268.
13. Clark, J. J., Larsen, M. P., Culley, L. L., Graves, J. R. and Eisenberg, M. S. 1992. Incidence of agonal respirations in sudden cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* **21**: 1464-1467.
14. Cummins, R. O., Chamberlain, D. A., Abramson, N. S., Allen, M., Baskett, P. J., Becker, L., Bossaert, L., Delooz, H., Dick, W. F., Eisenberg, M. S., Evans, T. R., Holmberg, S., Kerber, R., Mullie, A., Ornato, J. P., Sandoe, E., Skulberg, A., Tunstall-Pedoe, H., Swanson, R. and Thies, W. H. 1991. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* **84**: 960-975.
15. DelGuercio, L. R., Coomaraswamy, R. P. and State, D. 1963. Cardiac output and other hemodynamic variables during external massage in man. *N. Engl. J. Med.* **269**: 1398-1404.
16. Di Filippo, A., Ciapetti, M., Prencipe, D., Tini, L., Casucci, A., Ciuti, R., Messeri, D., Falchi, S. and Dani, C. 2006. Experimentally-induced acute lung injury: the protective effect of hydroxyethyl starch. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **36**: 345-352.
17. Edwards, T. H., Erickson-Coleman, A., Brainard, B. M., DeFrancesco, T. C., Hansen, B. D., Keene, B. W. and Koenig, A. 2014. Outcome of positive-pressure ventilation in dogs and cats with congestive heart failure: 16 cases (1992-2012). *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* **24**: 586-593.
18. Epstein, S. E., Mellema, M. S. and Hopper, K. 2010. Airway microbial culture and susceptibility patterns in dogs and cats with respiratory disease of varying severity. *J. Vet.*



*Emerg. Crit. Care* **20**: 587-594.

19. Field, J. M., Hazinski, M. F., Sayre, M. R., Chameides, L., Schexnayder, S. M., Hemphill, R., Samson, R. A., Kattwinkel, J., Berg, R. A., Bhanji, F., Cave, D. M., Jauch, E. C., Kudenchuk, P. J., Neumar, R. W., Peberdy, M. A., Perlman, J. M., Sinz, E., Travers, A. H., Berg, M. D., Billi, J. E., Eigel, B., Hickey, R. W., Kleinman, M. E., Link, M. S., Morrison, L. J., O'Connor, R. E., Shuster, M., Callaway, C. W., Cucchiara, B., Ferguson, J. D., Rea, T. D. and Vanden Hoek, T. L. 2010. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* **122**: S640–S656.
20. Fletcher, D. J., Boller, M., Brainard, B. M., Haskins, S. C., Hopper, K., McMichael, M. A., Rozanski, E. A., Rush, J. E. and Smarick, S. D. 2012. RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 7: Clinical guidelines. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **22**: S102–S131.
21. Fulkerson, J., Lowe, R., Anderson, T., Moore, H., Craig, W. and Johnson, D. 2016. Effects of intraosseous tibial vs. intravenous vasopressin in a hypovolemic cardiac arrest model. *West. J. Emerg. Med.* **17**: 222-228.
22. Girotra, S., Nallamothu, B. K., Spertus, J. A., Li, Y., Krumholz, H. M. and Chan, P. S. 2012. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **367**: 1912-1920.
23. Goutal, C. M., Keir, I., Kenney, S. and Freeman, L. M. 2010. Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007–2008). *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **20**: 330–337.
24. Hazinski, M. F., Nolan, J. P., Aickin, R., Bhanji, F., Billi, J. E., Callaway, C. W., Castren, M., de Caen, A. R., Ferrer, J. M., Finn, J. C., Gent, L. M., Griffin, R. E., Iverson, S., Lang, E., Lim, S. H., Maconochie, I. K., Montgomery, W. H., Morley, P. T., Nadkarni, V. M., Neumar, R. W., Nikolaou, N. I., Perkins, G. D., Perlman, J. M., Singletary, E. M., Soar, J., Travers, A. H., Welsford, M., Wyllie, J. and Zideman, D. A. 2015. Part 1: executive summary: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. **132**: S2-39.
25. Heidenreich, J. W., Berg, R. A., Higdon, T. A., Ewy, G. A., Kern, K. B. and Sanders, A. B. 2006. Rescuer fatigue: standard versus continuous chest-compression cardiopulmonary resuscitation. *Acad. Emerg. Med.* **13**: 1020-1026.

26. Heidenreich, J. W., Sanders, A. B., Higdon, T. A., Kern, K. B., Berg, R. A. and Ewy, G. A. 2004. Uninterrupted chest compression CPR is easier to perform and remember than standard CPR. *Resuscitation* **63**: 123-130.
27. Henik, R. A. 1992. Basic life support and external cardiac compression in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **200**: 1925–1931.
28. Hightower, D., Thomas, S. H., Stone, C. K., Dunn, K. and March, J. A. 1995. Decay in quality of closed-chest compressions over time. *Ann. Emerg. Med.* **26**: 300-303.
29. Hinchey, P. R., Myers, J. B., Lewis, R., De Maio, V. J., Reyer, E., Licatase, D., Zalkin, J. and Snyder, G. 2010. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival after the sequential implementation of 2005 AHA guidelines for compressions, ventilations, and induced hypothermia: the Wake County experience. *Ann. Emerg. Med.* **56**: 348-357.
30. Hofmeister, E. H., Brainard, B. M., Egger, C. M. and Kang, S. 2009. Prognostic indicators for dogs and cats with cardiopulmonary arrest treated by cardiopulmonary cerebral resuscitation at a university teaching hospital. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **235**: 50-57.
31. Hollenberg, J., Herlitz, J., Lindqvist, J., Riva, G., Bohm, K., Rosenqvist, M. and Svensson, L. 2008. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* **118**: 389-396.
32. Hopper, K., Epstein, S. E., Fletcher, D. J. and Boller, M. 2012. RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 3: basic life support. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **22**: S26–S43.
33. Hopper, K., Haskins, S. C., Kass, P. H., Rezende, M. L. and Aldrich, J. 2007. Indications, management, and outcome of long-term positive pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **230**: 64-75.
34. Hoskins, S. L., do Nascimento, P. Jr., Lima, R. M., Espana-Tenorio, J. M. and Kramer, G. C. 2012. Pharmacokinetics of intraosseous and central venous drug delivery during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* **83**: 107–112.
35. Hughes, D. and Beal, M. W. 2000. Emergency vascular access. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **30**: 491-507.
36. Isserles, S. A. and Breen, P. H. 1991. Can changes in end-tidal PCO<sub>2</sub> measure changes in cardiac output? *Anesth. Analg.* **73**: 808-814.

37. Jacobs, I. and Nadkarni, V. 2004. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports. Update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. *Circulation* **110**: 3385-3397.
38. Kass, P. H. and Haskins, S. C. 1992. Survival following cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **2**: 57-65.
39. Kawase, K., Ujiie, H., Takaki M. and Yamashita, K. 2017. Clinical outcome of canine cardiopulmonary resuscitation following the RECOVER clinical guidelines in a Japanese nighttime animal hospital. *J. Vet. Med. Sci* **79**: *in press*.
40. King, L. G. and Hendricks, J. C. 1994. Use of positive-pressure ventilation in dogs and cats: 41 cases (1990-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **204**:1045-1052.
41. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Igler FO, Barney JA, Kampine JP. 1984. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* **60**: 173-179.
42. Leng, C. T., Paradis, N. A., Calkins, H., Berger, R. D., Lardo, A. C., Rent, K. C. and Halperin, H. R. 2000. Resuscitation after prolonged ventricular fibrillation with use of monophasic and biphasic waveform pulses for external defibrillation. *Circulation* **101**: 2968-2974.
43. Leong, E. C., Bendall, J. C., Boyd, A. C. and Einstein, R. 2001. Sodium bicarbonate improves the chance of resuscitation after 10 minutes of cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* **51**: 309-315.
44. Lindholm, D. J. and Campbell, J. P. 1998. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp. Disaster. Med.* **13**: 51-54.
45. Marsch, S., Tschan, F., Semmer, N. K., Zobrist, R., Hunziker, P. R. and Hunziker, S. 2013. ABC versus CAB for cardiopulmonary resuscitation: a prospective, randomized simulator-based trial. *Swiss Med. Wkly.* **143**:w13856. doi: 10.4414/smw.2013.13856.
46. Martins, L. C., Sabha, M., Paganelli, M. O., Coelho, O. R., Ferreira-Melo, S. E., Moreira, M. M., Cavalho, A. C., Araujo, S., Moreno, H. Jr. 2010. Vasopressin intravenous infusion causes dose dependent adverse cardiovascular effects in anesthetized dogs. *Arq. Bras. Cardiol.* **94**: 213-218.
47. McIntyre, R. L., Hopper, K. and Epstein, S. E. 2014. Assessment of cardiopulmonary resuscitation in 121 dogs and 30 cats at a university teaching hospital (2009-2012). *J. Vet.*

*Emerg. Crit. Care* **24**: 693-704.

48. Meaney, P. A., Nadkarni, V. M., Kern, K. B., Indik, J. H., Halperin, H. R. and Berg, R. A. 2010. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **38**: 101–108.
49. Mellema, M. S. and Haskins, S. C. 2000. Weaning from mechanical ventilation. *Clin Tech Small Anim Pract.***15**:157-164.
50. ○A28. Ochoa, F. J., Ramalle-Gómara, E., Lisa, V. and Saralegui, I. 1998. The effect of rescuer fatigue on the quality of chest compressions. *Resuscitation* **37**: 149-152.
51. 大地陸男. 2013. 生理学テキスト第7版, 文光堂, 東京.
52. Orłowski, J. P., Porembka, D. T., Gallagher, J. M., Lockrem, J. D. and VanLente, F. 1990. Comparison study of intraosseous, central intravenous, and peripheral intravenous infusions of emergency drugs. *Am. J. Dis. Child* **144**:112-117.
53. Pang, D., Keenan, S. P., Cook, D. J. and Sibbald, W. J. 1998. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema—a systematic review. *Chest.* **14**: 1185–1192
54. Peberdy, M. A., Cretikos, M., Abella, B. S., DeVita, M., Goldhill, D., Kloeck, W., Kronick, S. L., Morrison, L. J., Nadkarni, V. M., Nichol, G., Nolan, J. P., Parr, M., Tibballs, J., van der Jagt, E. W. and Young, L. 2007. Recommended guidelines for monitoring, reporting, and conducting research on medical emergency team, outreach, and rapid response systems: an Utstein-style scientific statement: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian Resuscitation Council, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, and the New Zealand Resuscitation Council); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* **116**: 2481-2500.
55. Peberdy, M. A., Kaye, W., Ornato, J. P., Larkin, G. L., Nadkarni, V., Mancini, M. E., Berg, R. A., Nichol, G., Lane-Trulitt, T. 2003. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* **58**: 297–308.

56. Rozanski, E. A., Rush, J. E., Buckley, G. J., Fletcher, D. J. and Boller, M. 2012. RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 4: advanced life support. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **22**: S44–S64.
57. Rush, J. E. and Wingfield, W. E. 1992. Recognition and frequency of dysrhythmias during cardiopulmonary arrest. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **200**: 1932–1937.
58. Sato, S., Okubo, N., Satsumae, T., Kumagai, M., Yamamoto, S., Nakayama, H., Taguti, N. 1994. Arteriovenous differences in PCO<sub>2</sub> and cardiac output during CPR in the dog. *Resuscitation* **27**: 255–259.
59. Shimizu W. 2008. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ. J.* **72**: 1926–1936.
60. 高橋迪雄. 2000. 血圧および血液量の神経性調節とホルモン性調節. pp.262-263. *In: 獣医生理学第2版*, 文永堂, 東京.
61. Vukmir, R. B., Bircher, N. G., Radovsky, A. and Safar, P. 1995. Sodium bicarbonate may improve outcome in dogs with brief or prolonged cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **23**: 515–522.
62. Waldrop, J. E., Rozanski, E. A., Swanke, E. D, Rush, J. E. 2004. Causes of cardiopulmonary arrest, resuscitation management, and functional outcome in dogs and cats surviving cardiopulmonary arrest. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **14**: 22–29.
63. Wang, H. E., Simeone, S. J., Weaver, M. D. and Callaway, C. W. 2009. Interruptions in cardiopulmonary resuscitation from paramedic endotracheal intubation. *Ann. Emerg. Med.* **54**: 645–652.
64. Warren, S. A., Huszti, E., Bradley, S. M., Chan, P. S., Bryson, C. L., Fitzpatrick, A. L. and Nichol, G. 2013. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest: a retrospective review of prospectively collected data. *Resuscitation* **85**: 350–358.
65. Wingfield, W. E. and Van Pelt, D. R. 1992. Respiratory and cardiopulmonary arrest in dogs and cats: 265 cases (1986–1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **200**: 1993–1996.
66. 山下和人. 2017. 循環動態に影響する麻酔薬と影響しない麻酔薬. *Veterinary Circulation*. **4**: 6–16.
67. Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M. A. and Itami, T. 2009. Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **71**: 1509–1512.